

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
10. April 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/029223 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 231/54**,  
A61K 31/416, A61P 35/00, C07D 409/12, 405/12, 401/12,  
413/12, 403/12

Martin; Steinmeyerstrasse 1, 12169 Berlin (DE). **HOFF-  
MANN, Jens**; Grossstückenfeld 27, 16567 Mühlenbeck  
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/10346

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. September 2002 (13.09.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 48 618.9 25. September 2001 (25.09.2001) DE

(71) Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**  
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: **KRÜGER, Martin**; Heerufer Weg 7a, 13465  
Berlin (DE). **PRIEN, Olaf**; Lütenstrasse 12, 10711 Berlin  
(DE). **STEINMEYER, Andreas**; Seeburger Strasse 6,  
13581 Berlin (DE). **KROLL, Jörg**; Horst-Kohl-Strasse  
3, 12157 Berlin (DE). **ERNST, Alexander**; Ansbacher  
Strasse 60, 10777 Berlin (DE). **SIEMEISTER, Gerhard**;  
Reimerswalder Steig 26, 13503 Berlin (DE). **HABEREY,**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED N-(1,4,5,6-TETRAHYDROCYCLOPENTAPYRAZOL-3-YL) DERIVATIVES AND THE USE OF  
THE SAME FOR THE TREATMENT OF CANCER

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE N-(1, 4, 5, 6-TETRAHYDRO-CYCLOPENTAPYRAZOL-3-YL)-DERIVATE, UND DE-  
REN VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON KREBS

(57) Abstract: The invention relates to substituted N-(1,4,5,6-tetrahydrocyclopentapyrazol-3-yl) derivatives which are used as cy-  
clin-dependent kinase inhibitors.

(57) Zusammenfassung: Es werden substituierte N-(1, 4, 5, 6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-Derivate als Hemmer Zyklin-  
abhängiger kinasen beschrieben.



WO 03/029223 A1

SUBSTITUIERTE N-(1,4,5,6-TETRAHYDRO-CYCLOPENTAPYRAZOL-3-YL)-DERIVATE UND DEREN  
VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON KREBS

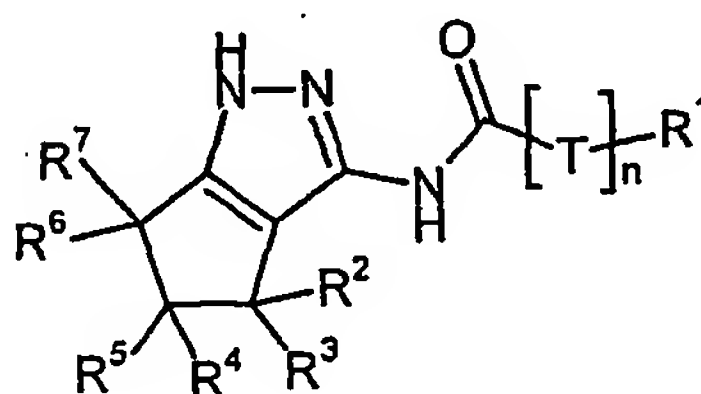
Die Erfindung betrifft substituierte N-(1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-  
5 Derivate, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung  
verschiedener Erkrankungen.

Aus der DE 198 54 081 A1 bzw. der WO 00/31066 sind substituierte N-Pyrazolyl-  
phenoxynicotinsäure-(thio)amide bekannt, die als Herbizide zum Einsatz kommen.  
Diese Verbindungen unterscheiden sich aber strukturell deutlich von den  
10 erfindungsgemäßen Verbindungen.

Aus der WO 01/12189 sind 3(5)-Amino-pyrazol-Derivate und ihre Verwendung als  
pharmazeutisches Mittel, insbesondere zur Behandlung von Krebs und  
zellproliferativen Erkrankungen bekannt. Auch diese Verbindungen unterscheiden  
sich von den erfindungsgemäßen Verbindungen durch ihre Struktur, insbesondere  
15 am Pyrazolring.

Es besteht nach wie vor ein großer Bedarf an wirkungsvollen Arzneimitteln zur  
Behandlung von Krebs und anderen zellproliferativen Erkrankungen.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I



20

(I),

in der

R<sup>1</sup>

25

für linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl,

C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

5    R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>    gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

10    R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>    gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf- oder Sechsring-Acetal mit O,O; N,O; O,S; oder S,S, welches gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, bilden,

15          oder

20    R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup>    gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

25    R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>    gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder

30    R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>    gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden, oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>    gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

      T    für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-, -CH≡CH-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>- oder =CO steht und

n für 0 - 6 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie  
5 beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen.

Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie  
beispielsweise Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy,  
10 Isobutyloxy, sek. Butyloxy, tert.-Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy oder Hexyloxy zu verstehen.

Unter Alkylthio ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthioest, wie  
beispielsweise Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio,  
15 Isobutylthio, sek. Butylthio, tert.-Butylthio, Pentythio, Isopentythio oder Hexylthio zu verstehen.

Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl,  
Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl,  
20 aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Norbornyl, Adamantanyl, etc. zu verstehen.

Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl,  
Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl zu verstehen,  
25 wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

30 Unter Alkenyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkenyl-Rest zu verstehen, der 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Unter Alkynyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkynyl-Rest zu verstehen, der 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Acetylen, Propin-1-yl, Propin-3-yl, But-1-in-1-yl, But-1-in-4-yl, But-2-in-1-yl, But-1-in-3-yl, etc.

Der Arylrest umfaßt jeweils 3 – 12 Kohlenstoffatome und kann jeweils benzokondensiert sein.

Beispielsweise seien genannt: Cyclopropenyl, Cyclopentadienyl, Phenyl, Tropy, Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Azulenyl, Biphenyl, Fluorenyl, Anthracenyl etc.

Der Heteroarylrest umfaßt jeweils 3 - 16 Ringatome und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel im Ring enthalten, und kann mono-, bi- oder tricyclisch sein, und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.

Beispielsweise seien genannt:

Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc.; oder Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Chinolyl, Isochinolyl, etc.; oder Oxepinyl, Azocinyl, Indoliziny, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Chinoliny, Isochinoliny, Cinnoliny, Phthalazinyl, Chinazoliny, Chinoxaliny, Naphthyridiny, Pteridiny, Carbazolyl, Acridiny, Phenazinyl, Phenothiaziny, Phenoxaziny, Xanthenyl, etc.

Heterocycloalkyl steht für einen 3 – 12 Kohlenstoffatome umfassenden Alkyling, der anstelle des Kohlenstoffes ein oder mehrere, gleich oder verschiedene Heteroatome, wie z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält.

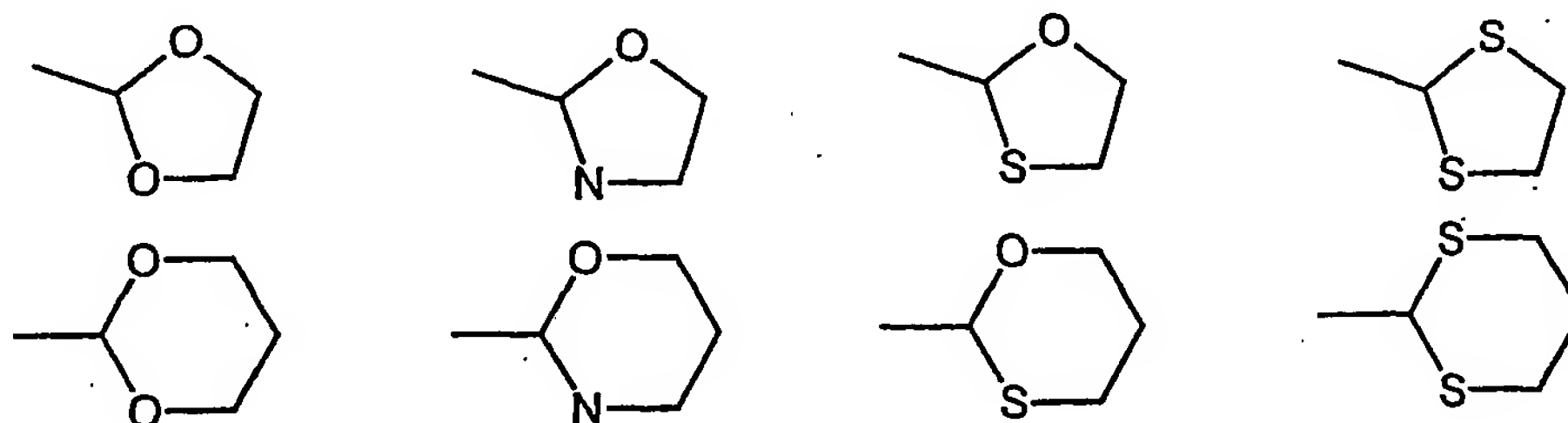
Als Heterocycloalkyle seien z. B. genannt: Oxiranyl, Oxethanyl, Aziridiny, Azetidiny, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidiny, Dioxolanyl, Imidazolidiny, Pyrazolidiny, Dioxanyl, Piperidiny, Morpholiny, Dithianyl, Thiomorpholiny, Piperaziny, Trithianyl, Chinuclidiny etc.



Heterocycloalkenyl steht für einen 3 – 12 Kohlenstoffatome umfassenden Alkyling, der anstelle des Kohlenstoffes ein oder mehrere, gleich oder verschiedene Heteroatome, wie z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält, und der teilgesättigt ist.

Als Heterocycloalkenyle seien z. B. genannt: Pyran, Thiin, Dihydroazet, etc.

Zyklisches Acetal steht für einen Ring, wie z. B.



der gegebenenfalls mit einer C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-Gruppe substituiert sein kann.

Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O) C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein, oder kann mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O) C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann.

Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin,

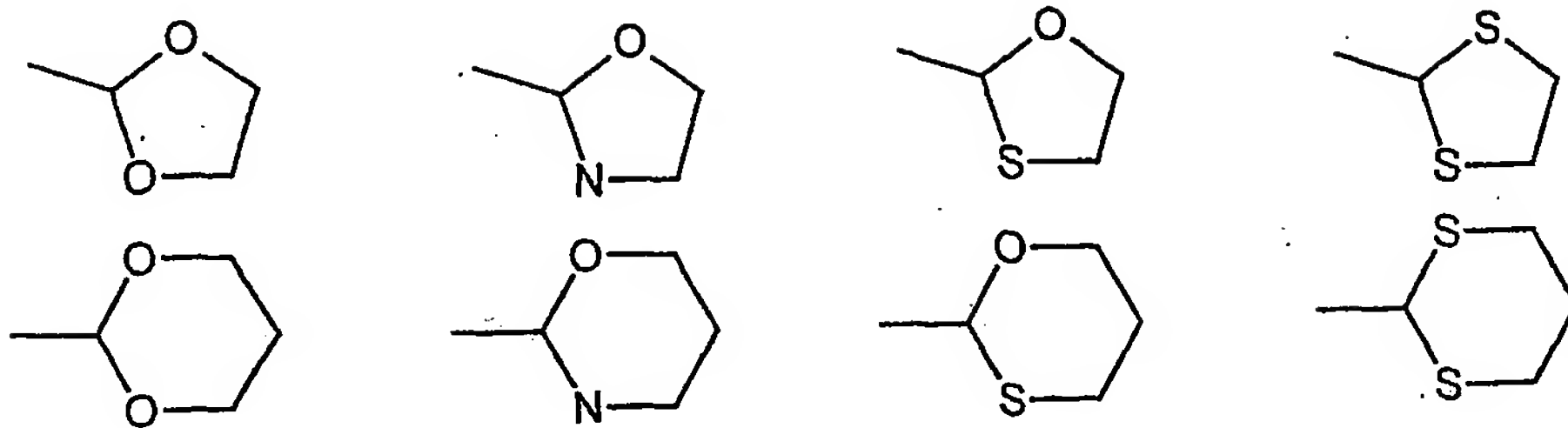
Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze  
5 organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u.a.

Als besonders wertvoll haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

- R<sup>1</sup> für linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O) C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein kann, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, steht,
- R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,
- R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf-oder Sechsring-Acetal der Struktur





- bilden,  
oder
- 5  $R^2$  und  $R^4$  gemeinsam einen  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl- oder  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl oder -N-di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann,
- 10  $R^3$  und  $R^5$  oder gemeinsam einen  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl- oder  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl oder -N-di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann,
- 15  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl oder -N-di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam einen  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl- oder  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl oder -N-di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann, oder
- 20  $R^5$  und  $R^6$  gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden,
- 25  $T$  für  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2=CH_2-$ ,  $-CH\equiv CH-$ ,  $-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-O-CH_2-$  oder  $=CO$  steht und

n für 0 - 6 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

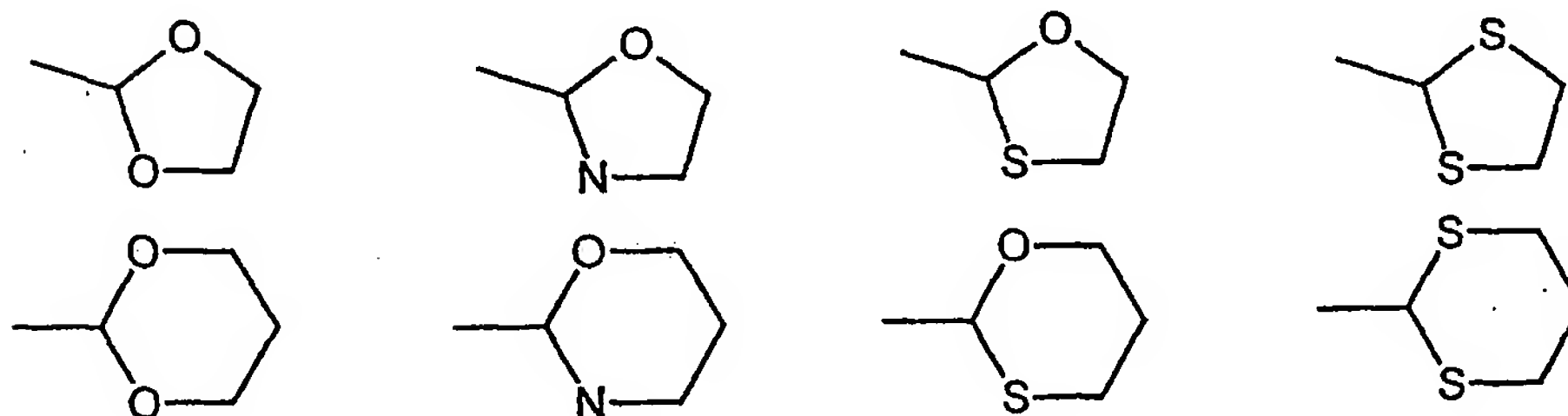
- 5 Als ganz besonders wertvoll haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

10 R<sup>1</sup> für linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O) C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein kann, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O) C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, steht,

25 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf-oder Sechsring-Acetal der Struktur



10

bilden,

oder

R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup>

gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

15

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup>

gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

20

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der

25

gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder

5 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden,  
 T für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-, -CH≡CH-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-,  
 -O-CH<sub>2</sub>- oder =CO steht und  
 n für 0 - 6 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren  
 und Salze.

10

Insbesondere wertvoll sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

15 R<sup>1</sup> für linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl,  
 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio oder  
 Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,  
 Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclodecyl,  
 Norbornyl, Adamantanyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl,  
 Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl,  
 20 Cyclononenyl oder Cyclodecenyl, Oxiranyl, Oxethanyl,  
 Aziridiny, Azetidiny, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidiny,  
 Dioxolanyl, Imidazolidiny, Pyrazolidiny, Dioxanyl,  
 Piperidiny, Morpholiny, Dithianyl, Thiomorpholiny,  
 Piperaziny, Trithianyl, Chinuclidiny, Pyrroliny,  
 25 Imidazolinyl, Pyrazolinyl, Pyranyl, Thiinyl,  
 Dihydroazetyl, Cyclopropenyl, Cyclopentadienyl,  
 Phenyl, Tropy, Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl,  
 Biphenyl, Azulenyl, Fluorenyl, Anthracenyl, Thienyl,  
 Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl,  
 30 Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl,  
 Thiadiazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Pyridyl,  
 Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Oxepinyl,  
 Azocinyl, Indoliziny, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl,  
 Benzimidazolyl, Purinyl, Chinoliny, Isochinoliny,

5

10

15

20

 $R^2$  und  $R^3$ 

25

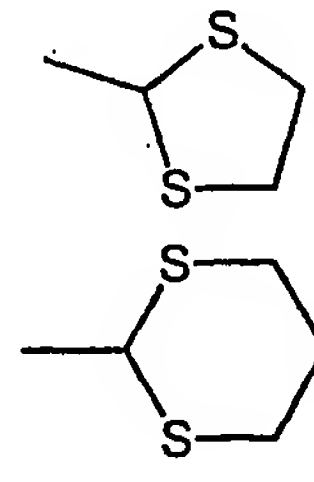
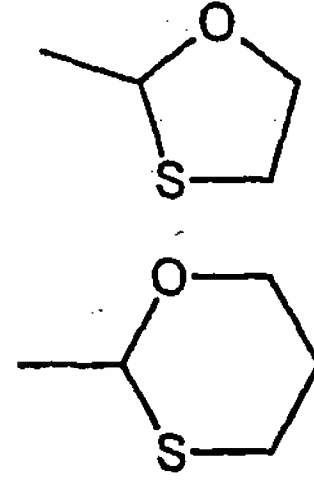
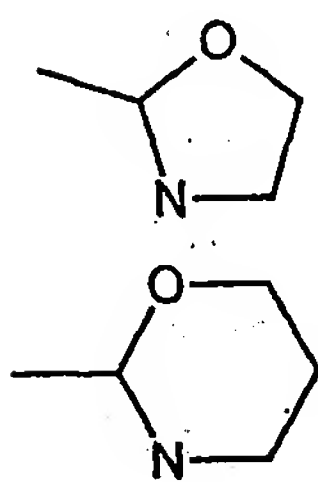
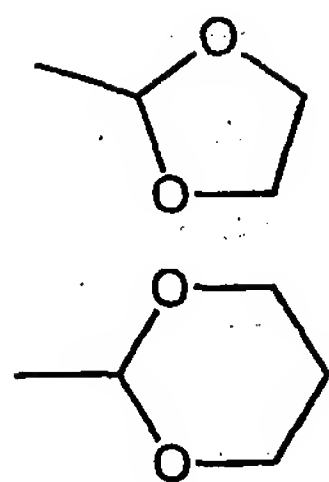
30  $R^4$  und  $R^5$ 

Cinnoliny, Phthalaziny, Chinazoliny, Chinoxaliny,  
Naphthyridiny, Pteridiny, Carbazoly, Acridiny,  
Phenaziny, Phenothiaziny, 1,3-Benzodioxol-5-yl,  
Phenoxaziny oder Xantheny steht, welches  
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  
 $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylthio, Halo- $C_{1-6}$ -Alkyl, Halo- $C_{1-6}$ -  
Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro,  $C_{1-6}$ -  
Alkylsulfany,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfiny,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfony, oder  
mit der Gruppe  $-C(O) C_{1-6}$ -Alkyl,  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl,  $-N$ -di-  
 $C_{1-6}$ -Alkyl,  $-CONH_2$ ,  $-CONHC_{1-6}$ -Alkyl oder  $-CON$ -di-  
 $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem  
weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein  
kann, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach,  
gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  
 $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkylthio, Halo- $C_{1-6}$ -Alkyl,  
Halo- $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro,  $C_{1-6}$ -  
Alkylcarbonyl,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfany,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfiny,  $C_{1-6}$ -  
Alkylsulfony, oder mit der Gruppe  $-C(O) C_{1-6}$ -Alkyl,  $-$   
 $NHC_{1-6}$ -Alkyl,  $-N$ -di- $C_{1-6}$ -Alkyl,  $-CONH_2$ ,  $-CONHC_{1-6}$ -  
Alkyl oder  $-CON$ -di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann,  
steht,

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear  
oder verzweigtes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -  
Alkiny oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy stehen, welches  
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  
oder mit der Gruppe  $-NHC_{1-6}$ -Alkyl oder  $-N$ -di- $C_{1-6}$ -Alkyl  
substituiert sein kann,

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,  
Halogen, linear oder verzweigtes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -  
Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkiny oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy stehen,  
welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy,

oder mit der Gruppe  $\text{-NHC}_{1-6}\text{-Alkyl}$  oder  $\text{-N-di-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$  substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf-oder Sechsring-Acetal der Struktur



5

bilden,

oder

$R^2$  und  $R^4$

gemeinsam einen  $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-}$  oder  $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkenyl-Ring}$  bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,

10

Halogen, Amino,  $\text{C}_{1-6}\text{-Alkoxy}$ , oder mit der Gruppe  $\text{-NHC}_{1-6}\text{-Alkyl}$  oder  $\text{-N-di-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$  substituiert sein kann, oder

$R^3$  und  $R^5$

gemeinsam einen  $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-}$  oder  $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkenyl-Ring}$  bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,

15

Halogen, Amino,  $\text{C}_{1-6}\text{-Alkoxy}$ , oder mit der Gruppe  $\text{-NHC}_{1-6}\text{-Alkyl}$  oder  $\text{-N-di-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$  substituiert sein kann, gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear

$R^6$  und  $R^7$

oder verzweigtes  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$  oder  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$  stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,

20

Halogen, Amino,  $\text{C}_{1-6}\text{-Alkoxy}$ , oder mit der Gruppe  $\text{-NHC}_{1-6}\text{-Alkyl}$  oder  $\text{-N-di-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$  substituiert sein kann, oder gemeinsam einen  $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-}$  oder  $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkenyl-Ring}$  bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,

25

Halogen, Amino,  $\text{C}_{1-6}\text{-Alkoxy}$ , oder mit der Gruppe  $\text{-$



NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,  
oder  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden,  
T für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-, -CH≡CH-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-,  
5 -CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>- oder =CO steht und  
n für 0 - 6 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren,  
Isomeren und Salze.

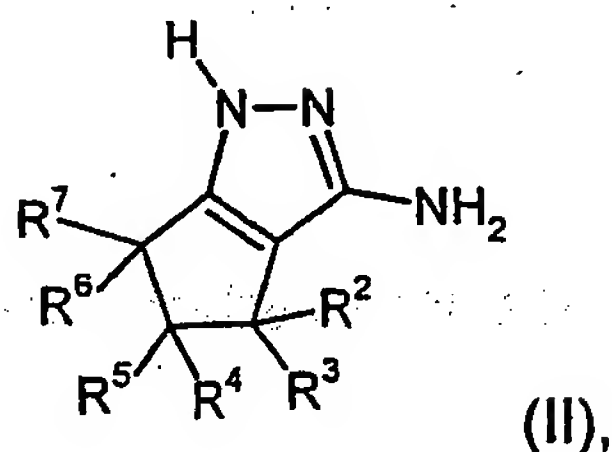
Ausgewählte Verbindungen sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I,  
10 in der

R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Phenyl, Biphenyl, Thienyl,  
Cyclopropyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Naphthyl, 1,3-  
Benzodioxol-5-yl oder Isoxazolyl steht, welches  
15 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
verschieden mit Halogen, Amino, Cyano, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-  
sulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-  
Alkylthio, oder mit der Gruppe -C(O) C<sub>1-6</sub>-Alkyl  
substituiert sein kann, oder welches mit Phenyl,  
20 Thienyl, Naphthyl, Pyridyl, Furanyl oder Pyrimidinyl  
substituiert sein kann, welches gegebenenfalls selbst  
ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1-6</sub>-  
Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, Cyano  
oder mit der Gruppe -C(O)NH<sub>2</sub> substituiert sein kann,  
25 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen,  
T für die Gruppe -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O- steht  
und  
n für 0 - 2 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren,  
Isomeren und Salze.

30

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt vorzugsweise, indem man

a) ein 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin der allgemeinen Formel II



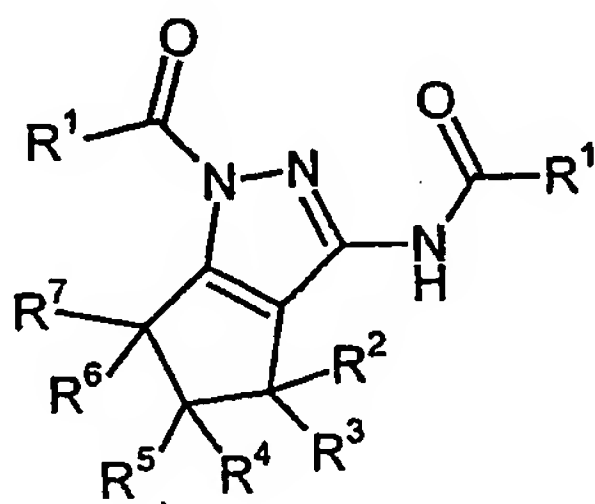
in der  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

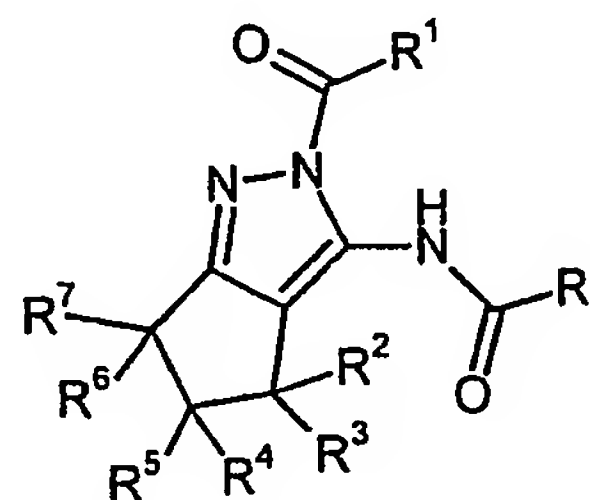


in der  $R^1$  die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und X für Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder eine Abgangsgruppe steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formeln IVa und IVb



(IV a)

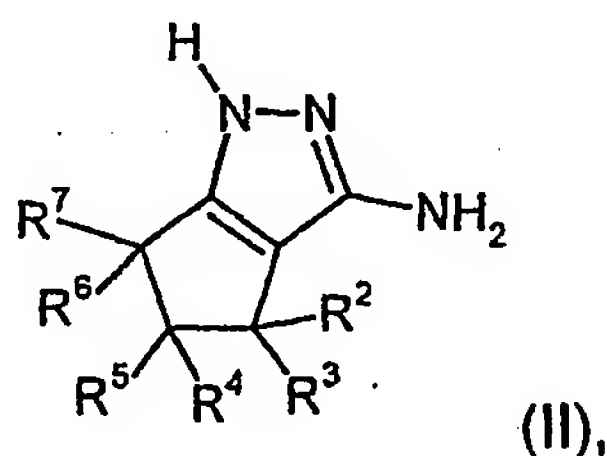


(IV b),

in der  $R^1$  die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, umgesetzt,  
die anschließend unter basischen Bedingungen selektiv zu den Verbindungen  
der allgemeinen Formel I hydrolysiert werden,

5 oder

b) ein 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin der allgemeinen Formel II



in der  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen  
Bedeutungen haben,

10 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V

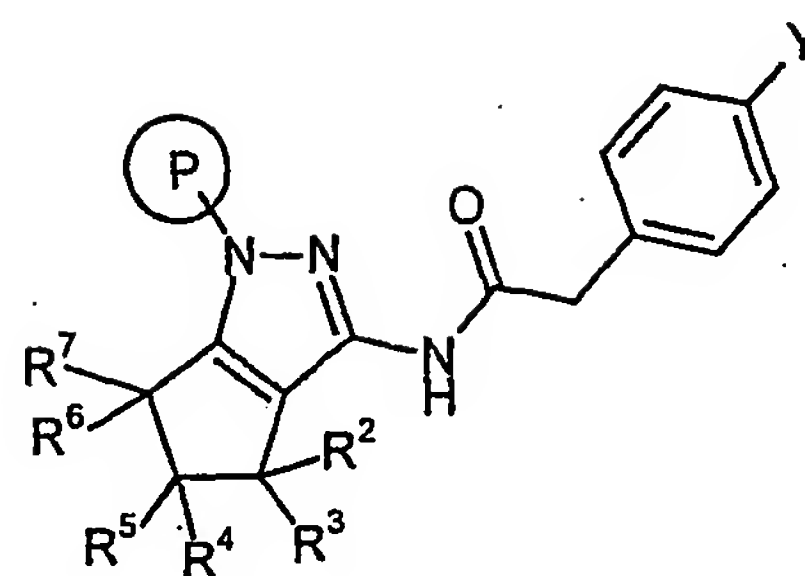
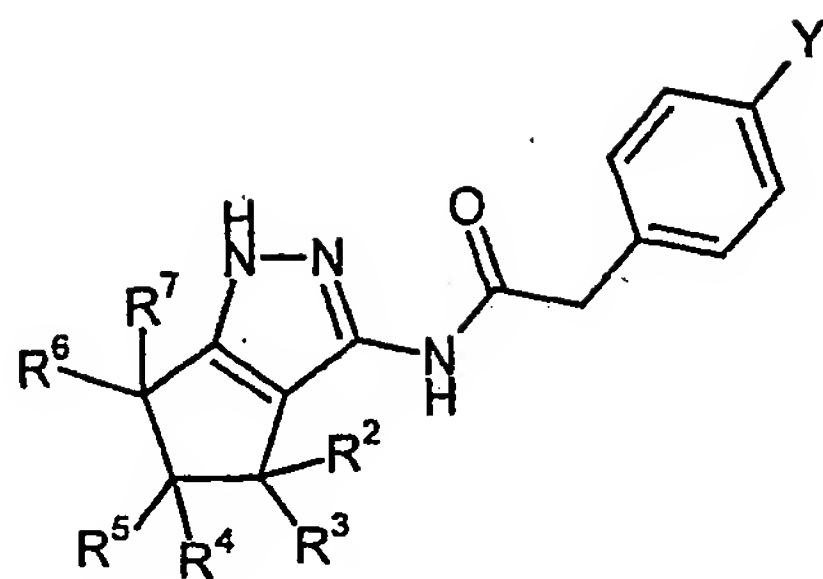


in der  $R^1$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung hat, zu einer  
Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt,

oder

15 c) falls  $R^1$  für ein 4-Halogenphenylacetyl-Rest in der Bedeutung der allgemeinen  
Formel I steht, eine Verbindung der allgemeinen Formeln VI oder VI a

17

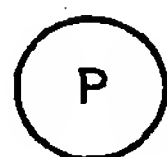


(VI)

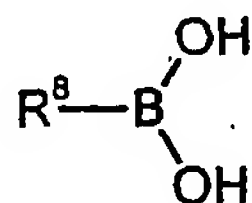
oder

(VIa),

in denen  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,



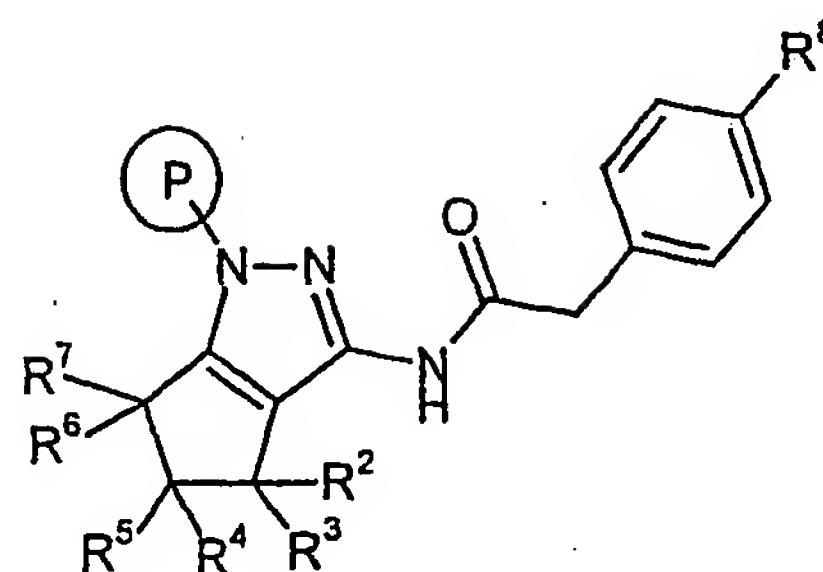
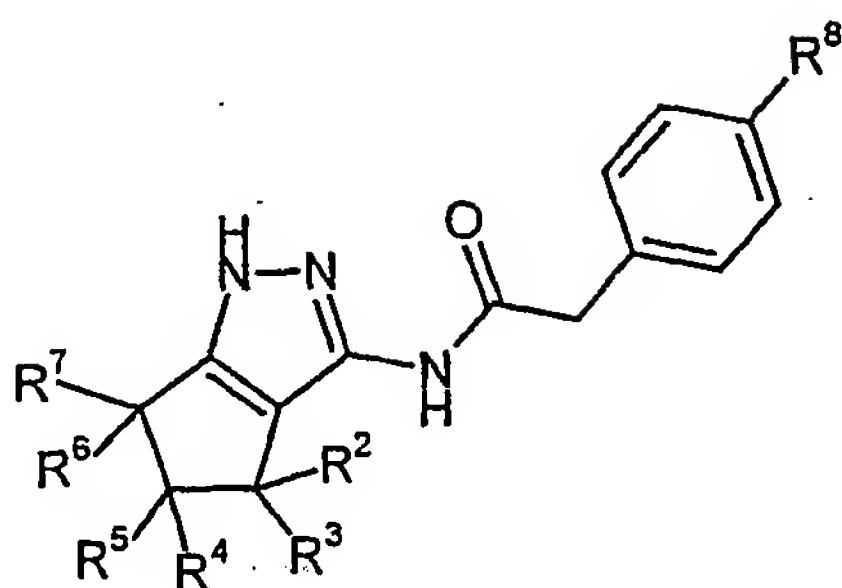
- 5 für eine feste Phase steht und Y für Brom oder Jod steht, unter den Bedingungen einer Suzuki-Reaktion mit einer Boronsäure der allgemeinen Formel VII



(VII),

10

in der  $R^8$  für Aryl oder Heteroaryl steht, zu einer Verbindung der allgemeinen Formeln I a oder I b,

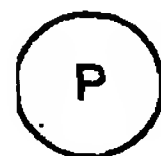


(I a)

und

(I b),

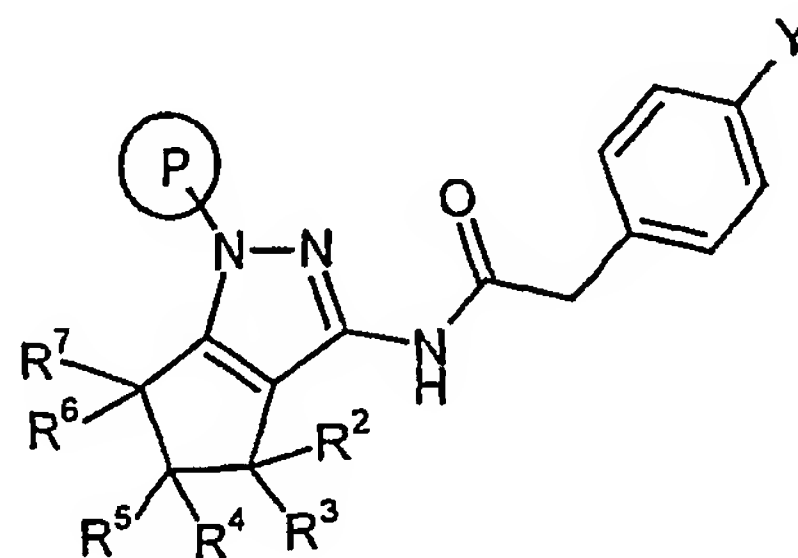
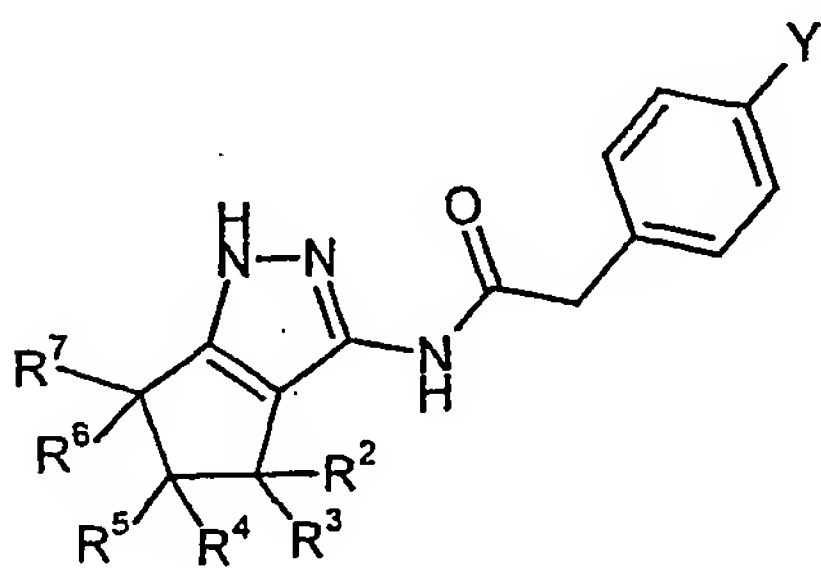
in der  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,  $R^8$  für Aryl oder Heteroaryl steht und



5 eine feste Phase bedeutet, umsetzt, wobei im Falle der an eine feste Phase gebundenen Verbindung die Abspaltung durch eine saure Hydrolyse erfolgt,

oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formeln VI oder VI a, in denen  $R^1$  für ein 4-Halogenphenylacetyl-Rest steht,



(VI)

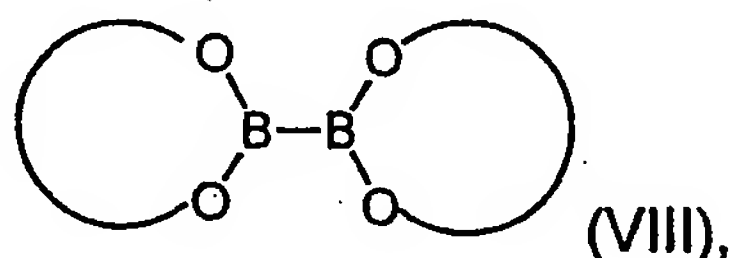
oder

(VI a),

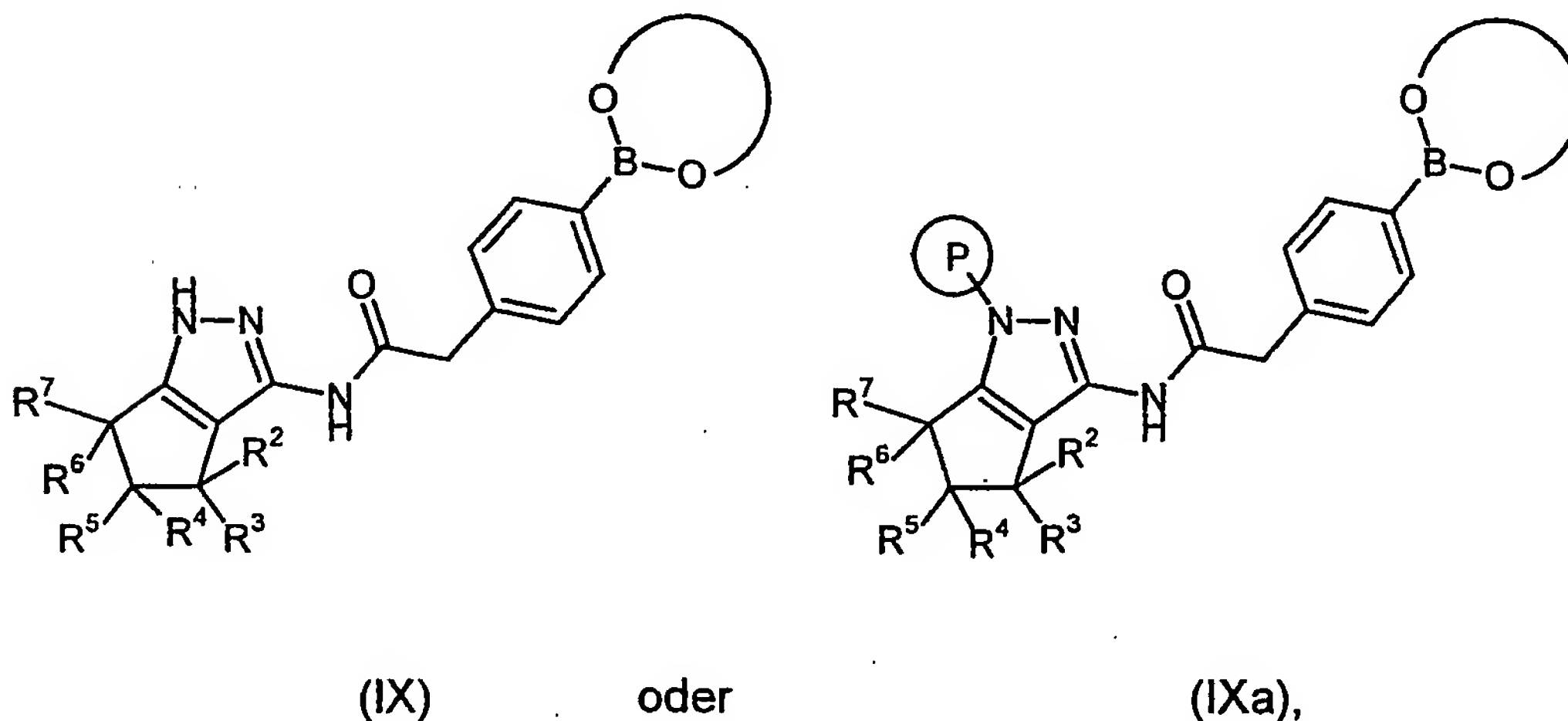
in denen  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,



eine feste Phase bedeutet und Y für Brom oder Jod steht, unter den Bedingungen einer Miyaura-Reaktion mit einem Diboronsäure-Derivat der allgemeinen Formel VIII



zu Verbindungen der allgemeinen Formeln IX oder IX a



in denen  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und

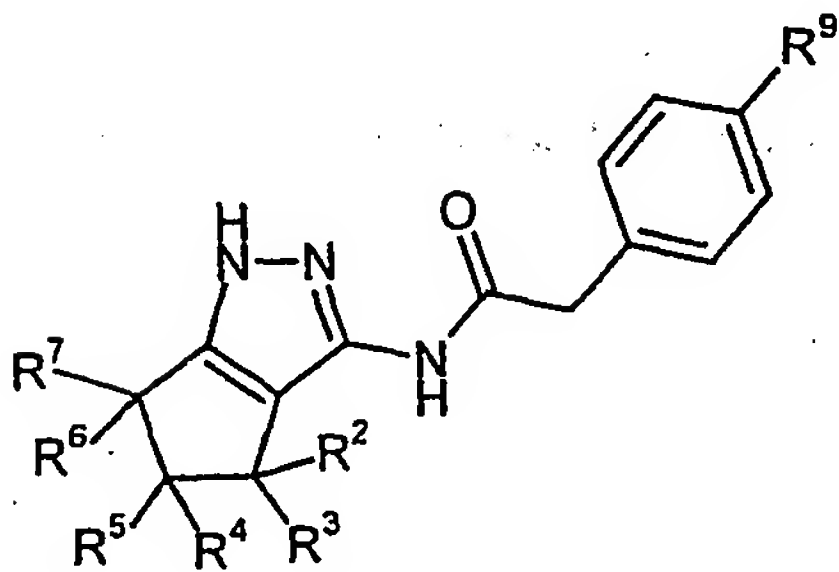


eine feste Phase bedeutet, umsetzt, und anschließend die Verbindungen der allgemeinen Formeln IX und IX a mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X,



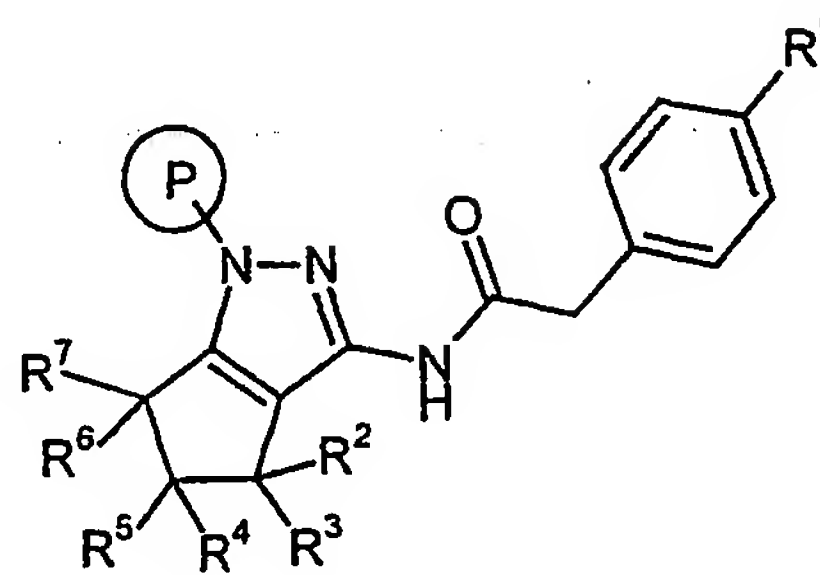
$R^9Z(X),$ 

in der  $R^9$  für Aryl oder Heteroaryl und Z für Brom oder Jod steht, zu Verbindungen der allgemeinen Formeln I c oder I d



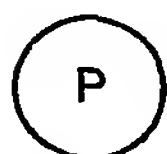
(I c)

oder



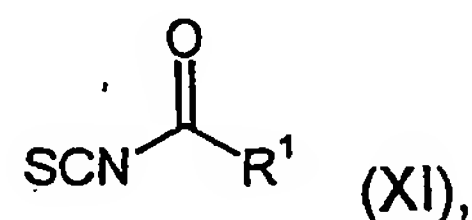
(I d)

in denen  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,



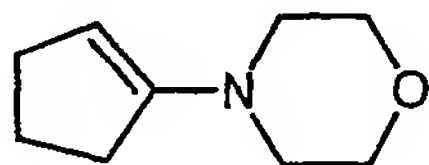
eine feste Phase bedeutet und  $R^9$  für Aryl oder Heteroaryl steht, umsetzt, und im Falle der an eine feste Phase gebundenen Verbindung die Abspaltung durch saure Hydrolyse erfolgt, oder

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel XI



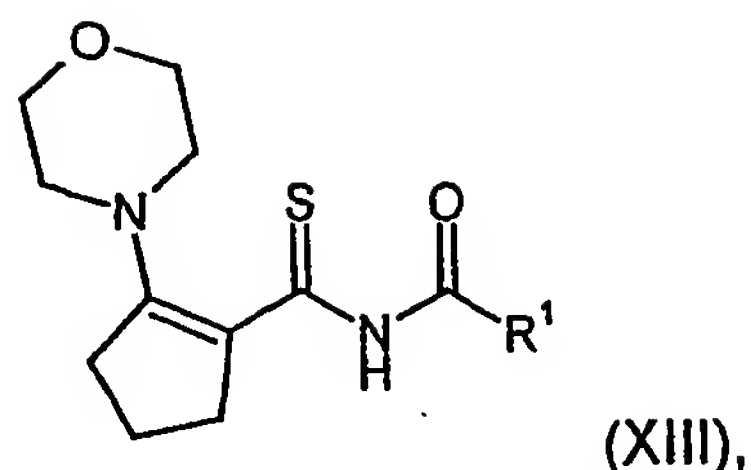
(XI),

in der  $R^1$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen hat, mit N-(1-Cyclopenten-1-yl)-morpholin der allgemeinen Formel XII



(XII),

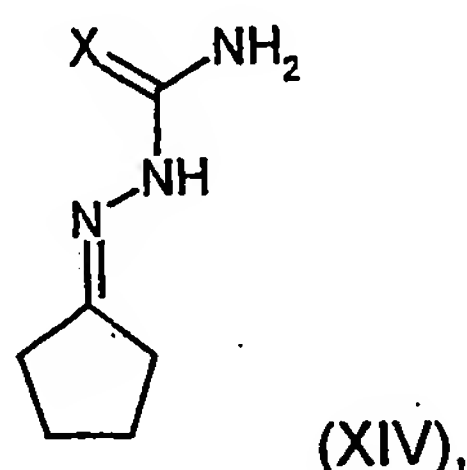
zu Verbindungen der allgemeinen Formel XIII



in der R¹ die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen hat, umsetzt, und anschließend die Verbindungen der allgemeinen Formel XIII mit Hydrazin zu Verbindungen der Formel I zyklisiert,

5 oder

f) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV,



10 in der X für Sauerstoff oder Schwefel steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV in Gegenwart starker Basen (z. B. Lithium-diisopropylamid),



in der R¹ die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und R¹⁰ für C₁-C₆-Alkyl steht, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt.

15

#### Verfahrensvariante a)

Die Reaktion von 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin der Formel II mit einer Verbindung der Formel III kann in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, N-Methylmorpholin, N,N-Diisopropylethylamin oder Pyridin in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol, Dichlormethan, Chloroform, Diethylether, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dioxan oder N,N-Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen 0 °C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels

20

durchgeführt werden. Es kann auch eine der aus der Peptidchemie bekannten Methoden zur Bildung von Amiden verwendet werden.

Die Reaktion einer Verbindungen der allgemeinen Formeln IV a und IV b zu einer Verbindung der Formel I kann in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natriummethylat in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder einer Mischung aus Methanol oder Ethanol mit Wasser bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

#### Verfahrensvariante b)

Die Reaktion von 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin der Formel II mit einer Verbindung der Formel V zu einer Verbindung der Formel I kann in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, N-Methylmorpholin, N,N-Diisopropylethylamin in einem geeigneten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dioxan oder N,N-Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden.

#### Verfahrensvariante c)

Die Suzuki-Reaktion einer Verbindung der Formel VI mit einer Boronsäure der Formel VII kann in Gegenwart einer Base wie Cäsiumfluorid, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat und eines Katalysators wie  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$  in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder einer Mischung aus Methanol und Dimethoxyethan bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden.

#### Verfahrensvariante d)

Die Miyaura-Reaktion einer Verbindung der Formel VI mit einem Diboronsäure-Derivat der Formel VIII zu einer Verbindung der Formel IX kann in Gegenwart einer Base wie Kaliumacetat oder Triethylamin und eines Katalysators wie

$\text{PdCl}_2(\text{diphenylphosphinoferrocen})$  oder  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  in einem geeigneten Lösungsmittel wie Acetonitril, Dioxan, Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid oder N,N-Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden.

- 5 Die Reaktion einer Verbindung der Formel IX mit einer Verbindung der Formel X kann in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumphosphat und eines Katalysators wie  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  oder  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder N,N-Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der
- 10 Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden.

#### Verfahrensvariante e)

- Die Reaktion einer Verbindung der Formel XI mit N-(1-Cyclopenten-1-yl)-morpholin der Formel XII zu einer Verbindung der Formel XIII kann in einem
- 15 geeigneten Lösungsmittel wie Petrolether, Ligroin, Cyclohexan, Hexan, Pentan, Acetonitril oder Dichlormethan bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden.

- Die Reaktion einer Verbindung der Formel XIII mit Hydrazin oder Hydrazin Hydrat kann in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder
- 20 Tetrahydrofuran bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden.

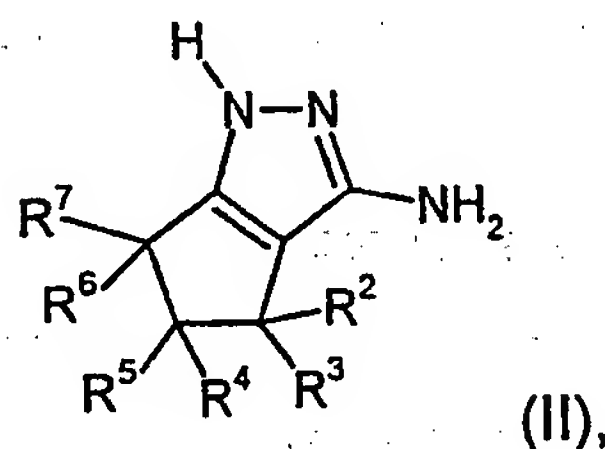
#### Verfahrensvariante f)

- Die Reaktion einer Verbindung der Formel XIV mit einer Verbindung der Formel
- 25 XV zu einer Verbindung der Formel I kann analog wie in J. Heterocyclic Chem. 34, 1549 (1997) beschrieben durchgeführt werden.

Das 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin der Formel II ist neu und kann nach in der Literatur beschriebenen Methoden erhalten werden, z. B. aus

Cyclopentanonthiosemicarbazon (J. Heterocyclic Chem. **34**, 1549 (1997)) oder aus Cyclopentanon-2-carbonitril (J. Org. Chem., **52**, 5538 (1987)).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Verbindungen der allgemeinen Formel II,



in der  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, als wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die Verbindungen der Formeln III, V, VII, VIII, X, XI, XII, XIV und XV sind entweder kommerziell erhältlich oder können nach an sich literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I und die Vorstufen zu ihrer Herstellung, die an eine feste Phase gebunden sind, können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Ebenso kann die Abspaltung durch saure Hydrolyse zu den freien Verbindungen nach bekannten Methoden durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren im wesentlichen cyclin-abhängige Kinasen, worauf auch deren Wirkung zum Beispiel gegen Krebs, wie solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Alopezie, und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Alopezie und Mukositis, kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z. B. durch unizelluläre Parasiten, wie Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen, nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronische neurodegenerative Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose,

Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, akute neurodegenerative Erkrankungen, wie Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z. B. Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen basiert.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen in diesen Indikationen.

10

Der eukaryote Zellteilungszyklus stellt die Duplikation des Genoms und seine Verteilung auf die Tochterzellen sicher, indem er eine koordinierte und regulierte Abfolge von Ereignissen durchläuft. Der Zellzyklus wird in vier aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt: Die G1 Phase repräsentiert die Zeit vor der DNA-Replikation, in der die Zelle wächst und für externe Stimuli empfänglich ist. In der S Phase repliziert die Zelle ihre DNA, und in der G2 Phase bereitet sie sich auf den Eintritt in die Mitose vor. In der Mitose (M Phase) wird die replizierte

15

DNA getrennt und die Zellteilung vollzogen.

20

Die Zyklin-abhängigen Kinasen (CDKs), eine Familie von Ser/Thr-Kinasen, deren Mitglieder die Bindung eines Zyklins (Cyc) als regulatorische Untereinheit zu ihrer Aktivierung benötigen, treiben die Zelle durch den Zellzyklus. Unterschiedliche CDK/Cyc Paare sind in den verschiedenen Phasen des Zellzyklus aktiv. Für die grundlegende Funktion des Zellzyklus bedeutende CDK/Cyc Paare sind beispielsweise CDK4(6)/CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA, CDK1/CycA und CDK1/CycB. Einige Mitglieder der CDK-Enzymfamilie haben eine regulatorische Funktion

25

indem sie die Aktivität der vorgenannten Zellzyklus-CDKs beeinflussen, während anderen Mitgliedern der CDK-Enzymfamilie noch keine bestimmte Funktion zugeordnet werden konnte. Eine von diesen, CDK5, zeichnet sich dadurch aus, daß sie eine atypische, von den Zyklinen abweichende, regulatorische Untereinheit besitzt (p35), und ihre Aktivität im Gehirn am höchsten ist.

30

Der Eintritt in den Zellzyklus und das Durchlaufen des "Restriction Points", der die Unabhängigkeit einer Zelle von weiteren Wachstumssignalen für den Abschluß der begonnenen Zellteilung markiert, werden durch die Aktivität der CDK4(6)/CycD und CDK2/CycE Komplexe kontrolliert. Das wesentliche Substrat



dieser CDK-Komplexe ist das Retinoblastoma-Protein (Rb), das Produkt des Retinoblastoma Tumorsuppressor Gens. Rb ist ein transkriptionelles Ko-Repressor Protein. Neben anderen noch weitgehend unverstandenen Mechanismen, bindet und inaktiviert Rb Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ, und bildet transkriptionelle Repressorkomplexe mit Histon-Deacetylasen (HDAC) (Zhang H.S. et al. (2000). Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. Cell 101, 79-89). Durch die Phosphorylierung des Rb durch CDKs werden gebundene E2F Transkriptionsfaktoren freigesetzt und führen zu transkriptioneller Aktivierung von Genen, deren Produkte für die DNA Synthese und die Progression durch die S-Phase benötigt werden. Zusätzlich bewirkt die Rb-Phosphorylierung die Auflösung der Rb-HDAC Komplexe, wodurch weitere Gene aktiviert werden. Die Phosphorylierung von Rb durch CDK's ist mit dem Überschreiten des "Restriction Points" gleichzusetzen. Für die Progression durch die S-Phase und deren Abschluß ist die Aktivität der CDK2/CycE und CDK2/CycA Komplexe notwendig, z. B. wird die Aktivität der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ mittels Phosphorylierung durch CDK2/CycA abgeschaltet sobald die Zellen in die S-Phase eingetreten sind. Nach vollständiger Replikation der DNA steuert die CDK1 im Komplex mit CycA oder CycB den Eintritt und das Durchlaufen der Phasen G2 und M (Abb. 1).

Entsprechend der außerordentlichen Bedeutung des Zellteilungszyklus ist das Durchlaufen des Zyklus streng reguliert und kontrolliert. Die Enzyme, die für die Progression durch den Zyklus notwendig sind, müssen zu dem richtigen Zeitpunkt aktiviert werden, und auch wieder abgeschaltet werden sobald die entsprechende Phase durchlaufen ist. Entsprechende Kontrollpunkte ("Checkpoints") arretieren die Progression durch den Zellzyklus falls DNA-Schäden detektiert werden, oder die DNA-Replikation, oder der Aufbau des Spindelapparates noch nicht beendet ist.

Die Aktivität der CDKs wird durch verschiedene Mechanismen, wie Synthese und Degradation der Zykline, Komplexierung der CDKs mit den entsprechenden Zyklinen, Phosphorylierung und Dephosphorylierung regulatorischer Thr- und Tyr-Reste, und die Bindung natürlicher inhibitorischer Proteine, direkt kontrolliert. Während die Proteinmenge der CDKs in einer proliferierenden Zelle relativ

konstant ist, oszilliert die Menge der einzelnen Zykline mit dem Durchlaufen des Zyklus. So wird zum Beispiel die Expression von CycD während der frühen G1 Phase durch Wachstumsfaktoren stimuliert, und die Expression von CycE wird nach Überschreiten des "Restriktion Points" durch die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ induziert. Die Zykline selbst werden durch Ubiquitin-vermittelte Proteolyse abgebaut. Aktivierende und inaktivierende Phosphorylierungen regulieren die Aktivität der CDK's, zum Beispiel phosphorylieren CDK-aktivierende Kinasen (CAKs) Thr160/161 der CDK1, wohingegen die Familie der Wee1/Myt1 Kinasen CDK1 durch Phosphorylierung von Thr14 und Tyr15 inaktivieren. Diese inaktivierenden Phosphorylierungen können durch cdc25 Phosphatasen wieder aufgehoben werden. Sehr bedeutsam ist die Regulation der Aktivität der CDK/Cyc-Komplexe durch zwei Familien natürlicher CDK Inhibitorproteine (CKIs), den Proteinprodukten der p21 Genfamilie (p21, p27, p57) und der p16 Genfamilie (p15, p16, p18, p19). Mitglieder der p21 Familie binden an Zyklin-Komplexe der CDKs 1,2,4,6, inhibieren aber nur Komplexe die CDK1 oder CDK2 enthalten. Mitglieder der p16 Familie sind spezifische Inhibitoren der CDK4- und CDK6-Komplexe.

Oberhalb dieser komplexen direkten Regulation der Aktivität der CDKs liegt die Ebene der Kontrollpunkt-Regulation. Kontrollpunkte erlauben der Zelle das geordnete Ablaufen der einzelnen Phasen während des Zellzykluses zu verfolgen. Die wichtigsten Kontrollpunkte liegen am Übergang von G1 nach S und von G2 nach M. Der G1-Kontrollpunkt stellt sicher, daß die Zelle keine DNA-Synthese beginnt falls sie nicht entsprechend ernährt ist, mit anderen Zellen oder dem Substrat korrekt interagiert, und ihre DNA intakt ist. Der G2/M Kontrollpunkt stellt die vollständige Replikation der DNA und den Aufbau der mitotischen Spindel sicher, bevor die Zelle in die Mitose eintritt. Der G1 Kontrollpunkt wird von dem Genprodukt des p53 Tumorsuppressorgens aktiviert. p53 wird nach Detektion von Veränderungen im Metabolismus oder der genomischen Integrität der Zelle aktiviert und kann entweder einen Stopp der Zellzyklusprogression oder Apoptose auslösen. Dabei spielt die transkriptionelle Aktivierung der Expression des CDK Inhibitorproteins p21 durch p53 eine entscheidende Rolle. Ein zweiter Zweig des G1 Kontrollpunktes umfaßt die Aktivierung der ATM und Chk1 Kinasen nach DNA-Schädigung durch UV-Licht oder ionisierende Strahlung und schließlich die

Phosphorylierung und den nachfolgenden proteolytischen Abbau der cdc25A Phosphatase (Mailand N. et al. (2000). Rapid destruction of human cdc25A in response to DNA damage. Science 288, 1425-1429). Daraus resultiert eine Arretierung des Zellzykluses, da die inhibitorische Phosphorylierung der CDKs nicht entfernt wird. Nach Aktivierung des G2/M Kontrollpunktes durch Schädigung der DNA sind beide Mechanismen in ähnlicher Weise daran beteiligt, die Progression durch den Zellzyklus zu stoppen.

Der Verlust der Regulation des Zellzykluses und der Verlust der Funktion der Kontrollpunkte sind Charakteristika von Tumorzellen. Der CDK-Rb-Signalweg ist in über 90% humaner Tumorzellen von Mutationen betroffen. Diese Mutationen, die schließlich zur inaktivierenden Phosphorylierung des RB führen, schließen die Überexpression von D- und E-Zyklinen durch Genamplifikation oder chromosomale Translokationen, inaktivierende Mutationen oder Deletionen von CDK-Inhibitoren des p16-Typs, sowie erhöhten (p27) oder verminderten (CycD) Proteinabbau ein. Die zweite Gruppe von Genen, die durch Mutationen in Tumorzellen getroffen sind, kodiert für Komponenten der Kontrollpunkte. So ist p53, das essentiell für die G1 und G2/M Kontrollpunkte ist, das am häufigsten mutierte Gen in humanen Tumoren (ca. 50%). In Tumorzellen, die p53 ohne Mutation exprimieren, wird es häufig aufgrund einer stark erhöhten Proteindegradation inaktiviert. In ähnlicher Weise sind die Gene anderer für die Funktion der Kontrollpunkte notwendiger Proteine von Mutationen betroffen, zum Beispiel ATM (inaktivierende Mutationen) oder cdc25 Phosphatasen (Überexpression).

Überzeugende experimentelle Daten deuten darauf hin, daß CDK2/Cyc-Komplexe eine entscheidende Position während der Zellzyklusprogression einnehmen: (1) Sowohl dominant-negative Formen der CDK2, wie die transkriptionelle Repression der CDK2 Expression durch anti-sense Oligonukleotide bewirken einen Stopp der Zellzyklusprogression. (2) Die Inaktivierung des CycA Gens in Mäusen ist letal. (3) Die Störung der Funktion des CDK2/CycA Komplexes in Zellen mittels zell-permeabler Peptide führte zur Tumorzell-selektiven Apoptose (Chen Y.N.P. et al. (1999). Selective killing of transformed cells by cyclin/cyclin-dependent kinase 2 antagonists. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 4325-4329).

Veränderungen der Zellzykluskontrolle spielen nicht nur bei Krebserkrankungen ein Rolle. Der Zellzyklus wird durch eine Reihe von Viren, sowohl durch transformierende, wie durch nicht-transformierende, aktiviert um die Vermehrung der Viren in der Wirtszelle zu ermöglichen. Der fälschliche Eintritt in den Zellzyklus von normalerweise post-mitotischen Zellen wird mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht.

Die Mechanismen der Zellzyklusregulation, ihrer Veränderungen in Krankheiten und eine Vielzahl von Ansätzen zur Entwicklung von Inhibitoren der Zellzyklusprogression und speziell der CDKs wurden bereits in mehreren Publikationen ausführlich zusammenfassend beschrieben (Sielecki T.M. et al. (2000). Cyclin-dependent kinase inhibitors: useful targets in cell cycle regulation. J. Med. Chem. 43, 1-18; Fry D.W. & Garrett M.D. (2000). Inhibitors of cyclin-dependent kinases as therapeutic agents for the treatment of cancer. Curr. Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs 2, 40-59; Rosiania G.R. & Chang Y.T. (2000). Targeting hyperproliferative disorders with cyclin dependent kinase inhibitors. Exp. Opin. Ther. Patents 10, 215-230; Meijer L. et al. (1999). Properties and potential applications of chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases. Pharmacol. Ther. 82, 279-284; Senderowicz A.M. & Sausville E.A. (2000). Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase modulators. J. Natl. Cancer Inst. 92, 376-387).

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelantine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.



Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder  
5 Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch  
10 Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form  
15 erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

Die enteralen, parenteralen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

20 Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

25 Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, infektiösen  
30 Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen, wobei unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch

unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, 5 unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur 10 Behandlung der oben aufgeführten Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter 15 anderem hervorragende Inhibitoren der cyclin-abhängigen Kinasen, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9, sowie der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 $\beta$ ).



Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

### Beispiel 1.0

5     **2-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-N-(1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-  
acetamid**

230 mg 2-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-essigsäure werden in 5 ml Tetrahydrofuran  
gelöst, mit 0,11 ml Oxalylchlorid und einem Tropfen Dimethylformamid versetzt  
und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung werden 62 mg  
10     1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin hinzugefügt. Die Mischung wird  
12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeeengt. Der  
Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit  
Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über  
Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der braune Rückstand wird in 5 ml  
15     Methanol gelöst und mit 0,1 ml einer 30%igen Natriummethylat-Lösung  
versetzt. Es wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend  
eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit  
Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über  
Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es wird ein gelbes harziges Öl  
20     erhalten, das durch HPLC gereinigt wird. Man erhält 2-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-  
N-(1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-acetamid vom Schmelzpunkt 180-  
181 °C.

## Herstellung des Ausgangsmaterials

### 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin

5 5,3 g Cyclopentanonthiosemicarbazon werden vorsichtig bei 0 °C zu einer Lösung von Lithiumdiisopropylamin in 200 ml Tetrahydrofuran (aus 29 ml Diisopropylamin und 81 ml 1,6 M n-Butyllithium) gegeben, wobei die Temperatur auf 30 °C ansteigt. Anschließend wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 150 ml 4 N Salzsäure vorsichtig  
10 zugetropft (exotherm, H<sub>2</sub>S-Entwicklung) und die Mischung 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Danach wird auf 5 °C gekühlt und mit Natronlauge auf pH 14 eingestellt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Tetrahydrofuran/Ethylacetat 95:5 extrahiert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit 1 l Ethylacetat und 1 l Ethylacetat/Methanol 9:1 unter Zusatz von  
15 3 % Triethylamin gereinigt. Man erhält 2,58 g 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin vom Schmelzpunkt 116-120 °C.

### Beispiel 1.1

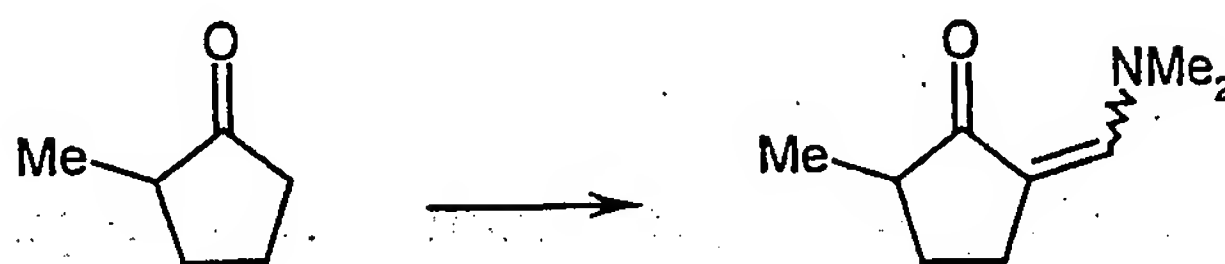
20

### 2-(Biphenyl-4-yl)-N-[6-methyl-(1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)]-acetamid

Die Herstellung des 2-(Biphenyl-4-yl)-N-[6-methyl-(1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)]-acetamid wird analog zu Beispiel 1.0 durchgeführt.  
25

## Herstellung des Ausgangsmaterials

### 6-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin



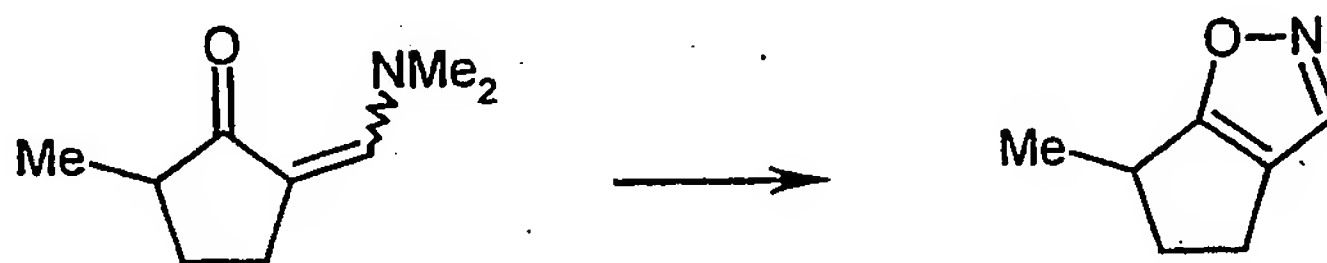
5

Eine Mischung aus 1-Methylcyclopentanon (9.82 g, 100 mmol) und Dimethylformamid-dimethylacetal (26 ml, 150 mmol) wird 4,5 Stunden bei 110°C erhitzt, eingengt und im Kugelrohr bei 160-170 °C/2 mbar destilliert.

Ausbeute: 7.7g

10 MS-Cl(NH3): 154

15



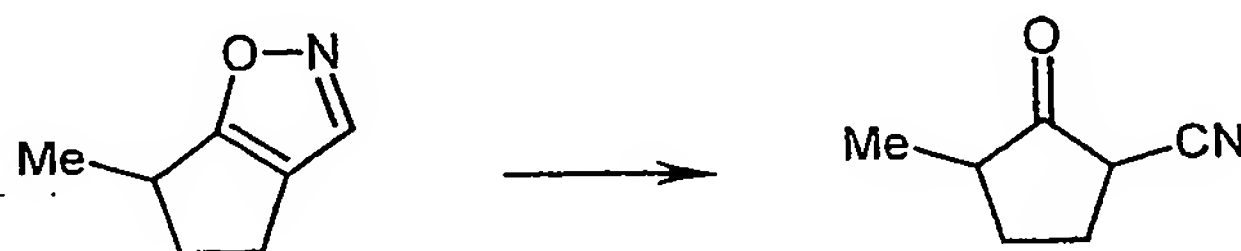
20

Eine Lösung des Enamins (7.65 g, 50 mmol) in Methanol (50 ml) wird mit Hydroxylamin-Hydrochlorid (3.47 g, 50 mmol) versetzt, 1 Stunde bei 50 °C gerührt, mit Diethylether versetzt, abgesaugt und die Mutterlauge eingengt.

Ausbeute: 6.08 g Isoxazol.

MS-EI: 124

25



Eine Lösung des Isoxazols (6.1 g, 50 mmol) in Diethylether (100 ml) wird tropfenweise mit 0.5 M Natriummethylat-Lösung in Methanol (100 ml, 50 mmol) versetzt und 24 Stunden bei 23 °C gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, der Rückstand gekühlt, vorsichtig mit kaltem Wasser versetzt, mit Diethylether gerührt und die organische Phase abgetrennt. Die alkalische Wasserphase wird mit 6 N Salzsäure (12 ml) auf pH 1 gebracht, mit Diethylether (4 x 40 ml) extrahiert, die organische Phase getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), abfiltriert und eingeeengt.  
Ausbeute: 4.6 g 2-Cyano-5-methylcyclopentanon.

MS-Cl ( $\text{NH}_3$ ): 141

10 IR: 2240 $\text{cm}^{-1}$  (CN), 1760 $\text{cm}^{-1}$  (CO)



15

Eine Lösung von 2-Cyano-5-methylcyclopentanon (1.23 g, 10 mmol) in Ethanol (20 ml) wird bei 23 °C mit Hydrazinhydrat (80% in Wasser, 0.68 g, 10.8 mmol) versetzt und 2.5 Stunden bei 23 °C gerührt. In diese Lösung wird 4 N HCl-Dioxan-Lösung (2.5 ml, 10 mmol) gegeben, 1.5 Stunden bei 23 °C gerührt, auf die Hälfte des Volumens eingeeengt und das ausgefallene Hydrochlorid abgesaugt. Die Mutterlauge wird eingeeengt, der Rückstand in Diethylether/Ethanol gerührt, abgesaugt und getrocknet.

20

Ausbeute: 780 mg 6-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin Hydrochlorid.

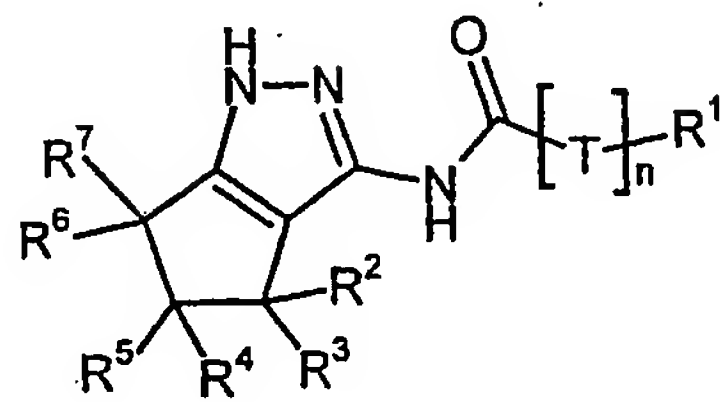
25 Schmp. 191°C (Zers.)

MS-Cl ( $\text{NH}_3$ ): 138

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ): 13.6 (br.s, NH), 6.9 (br.s,  $\text{NH}_2$ ), 3.1 (sext.,  $J \approx 7$  Hz, 1H), 2.7-2.3 (m, 3H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.18 (d,  $J = 6.7$ , 3H).

30

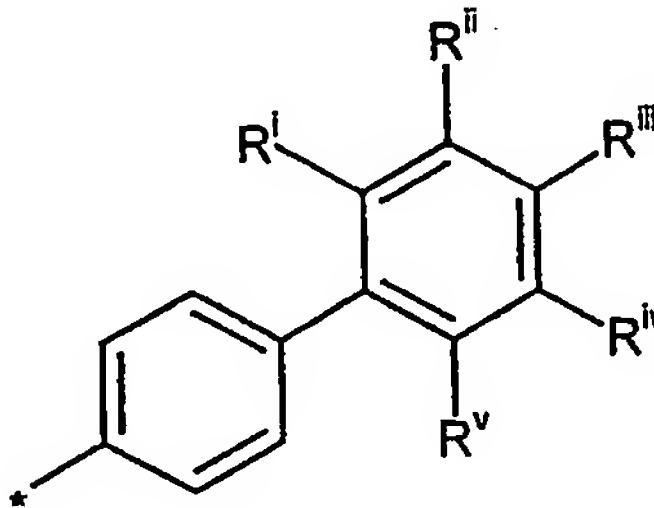
In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt.



R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> = Wasserstoff.

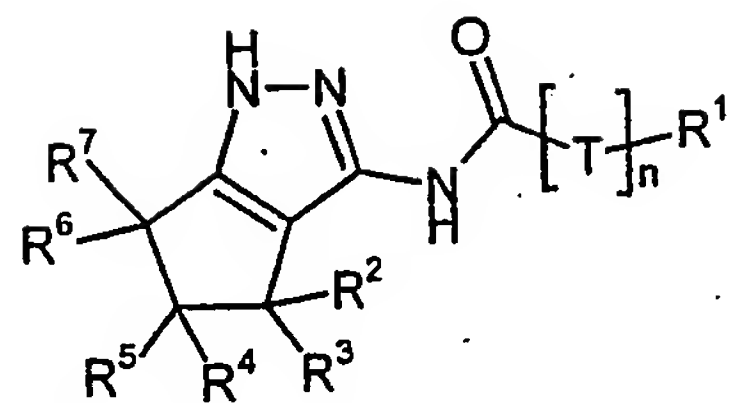
T = -CH<sub>2</sub>-

R<sup>1</sup> =



Beispiel Nr.	n	R <sup>I</sup>	R <sup>II</sup>	R <sup>III</sup>	R <sup>IV</sup>	R <sup>V</sup>	MW	Smp. [°C]
1.2	1	H	H	F	H	H	335,3802	161-163
1.3	1	H	H	H	H	F	335,3802	179-181
1.4	1	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	347,4159	150
1.5	1	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	347,4159	110-114
1.6	1	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	347,4159	168-172
1.7	1	H	H	H	-C(O)CH <sub>3</sub>	H	359,4269	150
1.8	1	H	H	-C(O)CH <sub>3</sub>	H	H	359,4269	112-114

Beispiel Nr.	n	R <sup>I</sup>	R <sup>II</sup>	R <sup>III</sup>	R <sup>IV</sup>	R <sup>V</sup>	MW	Smp. [°C]
1.9	1	H	H	H	H	H	317,39	NMR (CDCl <sub>3</sub> ): m 2.42 (2H), t 2.68 (4H), s 3.71 (2H), d 7.34 (4H), t 7.42 (1H), d 7.57 (4H), sbr 8.36 (1H)
1.10	1	H	H	CN	H	H	342,40	210 (Zers.)
1.11	1	H	H	H	NH <sub>2</sub>	H		
1.12	1	H	H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H		

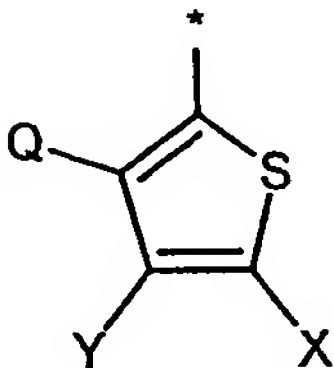


5

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  und  $R^7$  = Wasserstoff

$T = -CH_2-$

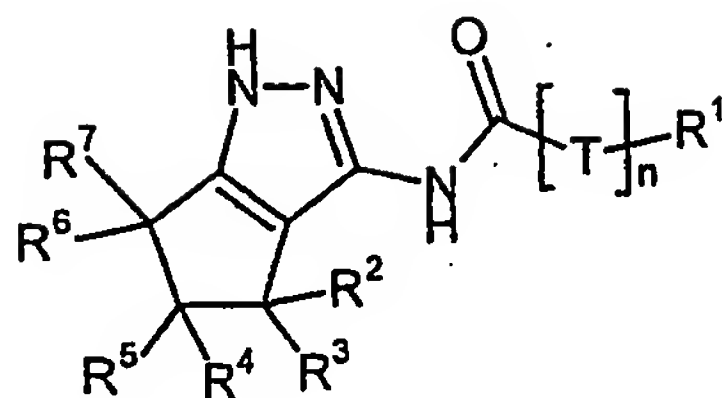
10  $R^1 =$



15

Beispiel Nr.	X	Y	Q	n	MW	Smp. [°C] MS/NMR
2.0	H	H	H	1	247,3207	248(100%, M+H);150 (12%);123 (24%)
2.1	H	H	H	0	233,2939	234(100%, M+H);204 (36%);188 (12%);124 (3%)





5

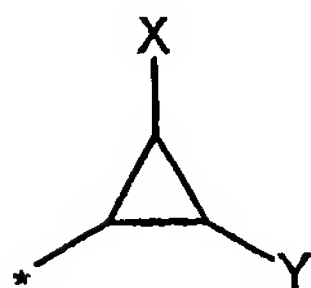
$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  und  $R^7$  = Wasserstoff

$T = -CH_2-$

10

$R^1 =$

15

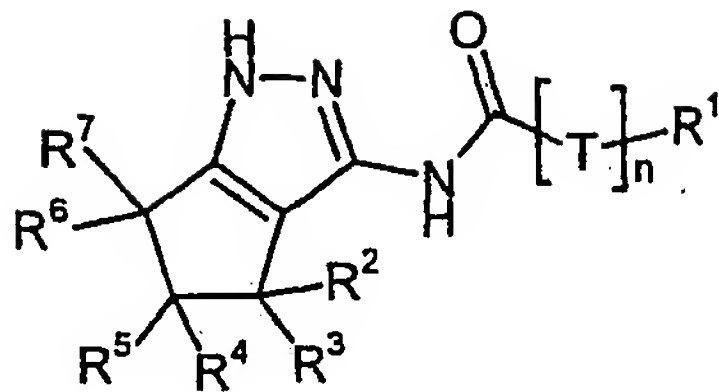


Beispiel-Nr.	X	Y	n	MW	Smp. [°C] MS/NMR
3.0	H	Ph	0	267,3303	268(100%, M+H);204 (43%);188 (24%);123 (11%)
3.1	H	H	0	191,2327	192(100%, M+H)

20

Ph = Phenyl

5

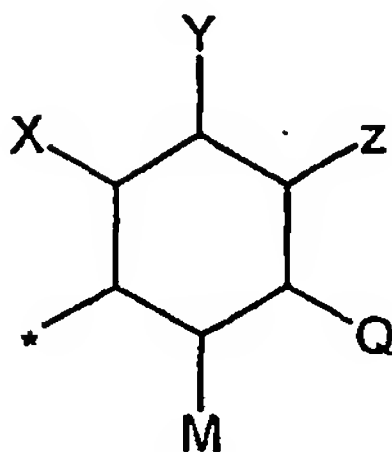


$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  und  $R^7$  = Wasserstoff

10  $T = -CH_2-$

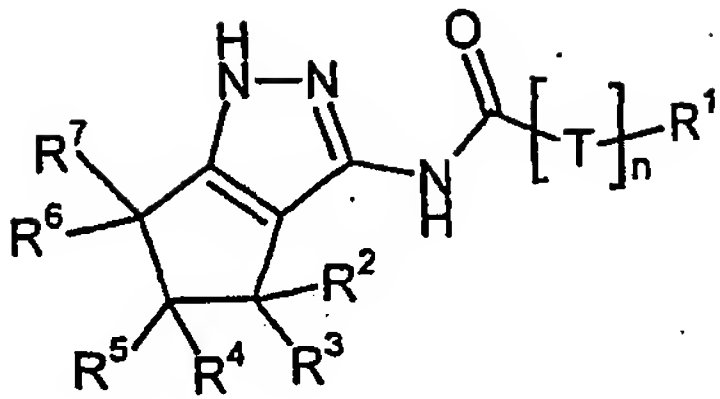
$R^1 =$

15



Beispiel Nr.	X	Y	n	Z	M	Q	MW	Smp. [°C] MS/NMR
4.0	H	H	0	H	H	H	233,3131	234(100% ,M+H);150 (3%);123 (28%)

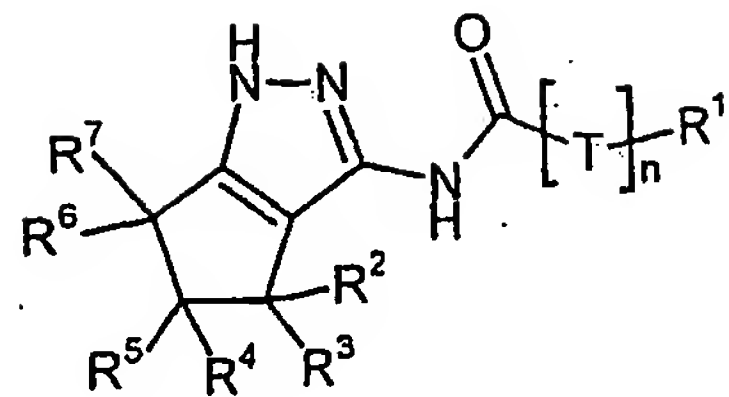
20



R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> = Wasserstoff

T = -CH<sub>2</sub>-

Beispiel Nr.	n	R <sup>1</sup>	MW	Smp. [°C] MS/NMR
5.0	2	-SCH <sub>3</sub>	225,3145	226(100% ,M+H);204 (6%);188 (3%);150 (5%);123 (22%)
5.1	0		271,2747	272(100% ,M+H);204 (8%);188 (5%);149 (46%)
5.2	0		228,2538	
5.3	1		291,3523	176-178
5.4	0		228,2538	

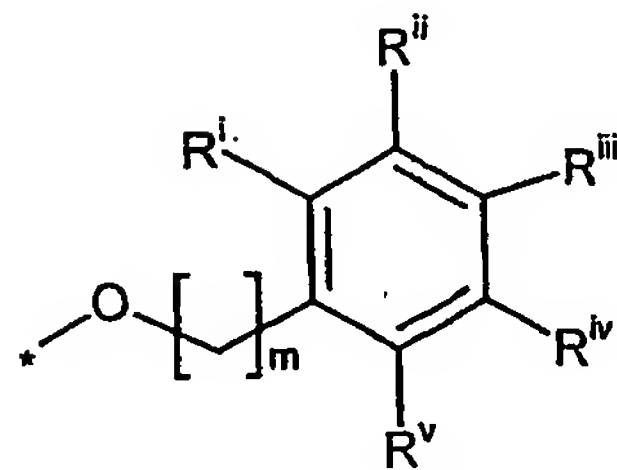


5

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> = Wasserstoff

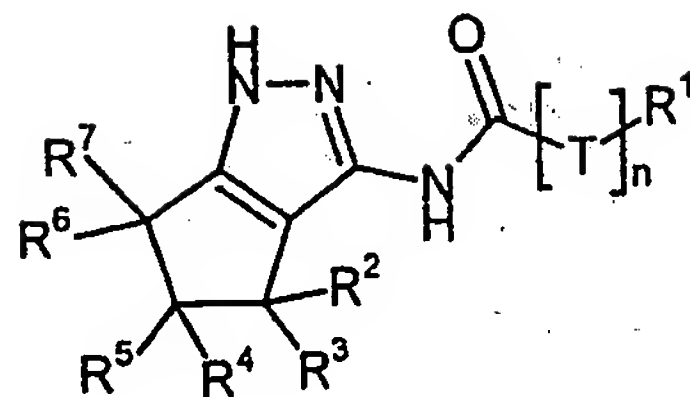
T = -CH<sub>2</sub>-

R<sup>1</sup> =

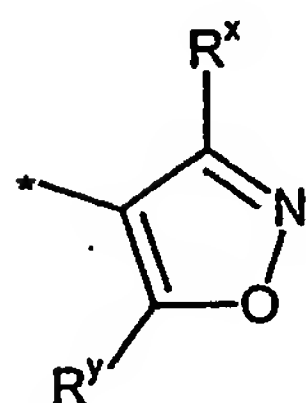


10

Beispiel Nr.	N	m	R <sup>i</sup>	R <sup>ii</sup>	R <sup>iii</sup>	R <sup>iv</sup>	R <sup>v</sup>	MW	Smp. [°C] MS/NMR
6.0	1	1	H	H	H	H	H	271,3183	272(100%,M +H);150 (3%);123 (5%)
6.1	1	0	-CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H	305,7634	306(100%,M +H);150 (11%);123 (21%)



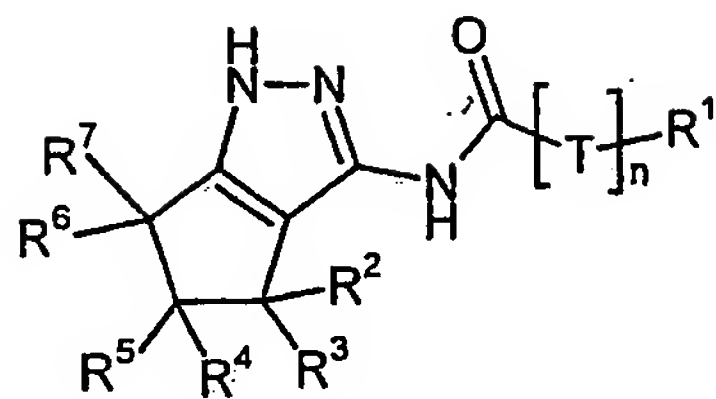
5

 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  und  $R^7$  = Wasserstoff $R^1$  =

10

Beispiel Nr.	N	$R^x$	$R^y$	MW	Smp. [°C] MS/NMR
7.0	0	Ph	-CH <sub>3</sub>	308,3394	309(100%,M+ H);204(28%); 188(9%);144 (15%);124 (7%)

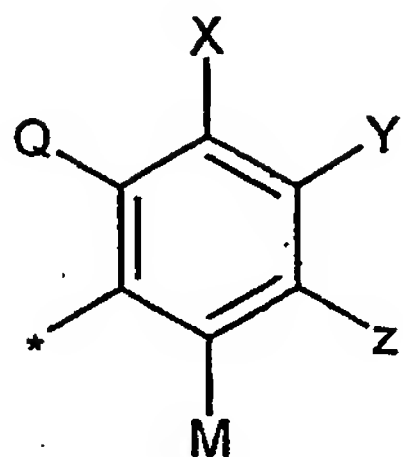
Ph = Phenyl



5  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  und  $R^7$  = Wasserstoff

$T = -CH_2-$

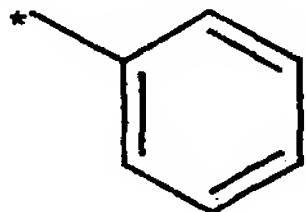
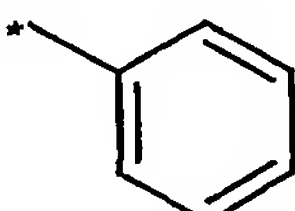
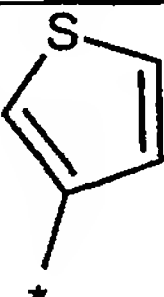
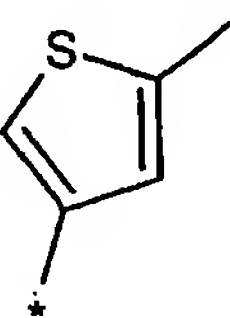
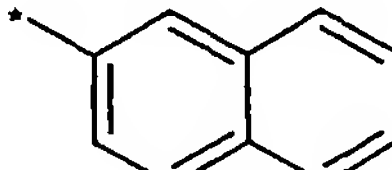
$R^1 =$

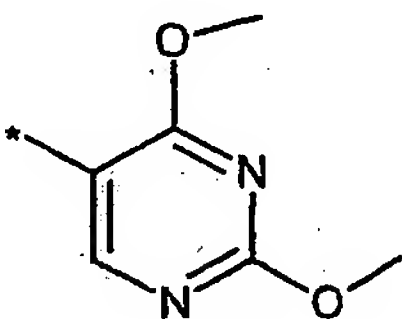
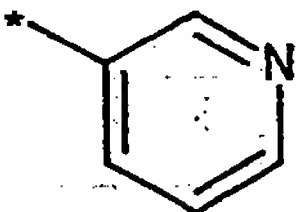


Beispiel Nr.	X	Y	n	Z	M	Q	MW	Smp. [°C] MS/ NMR
8.0	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1	H	H	H	301,3441	302(100%,M+H); 151(22%);123(12%)
8.1	H	F	1	H	H	H	259,2826	260(100%,M+H); 204(25%);188 (18%);150(11%); 123(34%)
8.2	-OCH <sub>3</sub>	H	1	H	H	H	271,3183	272(100%),M+H); 204(7%);124(9%)
8.3	H	H	2	H	H	H	255,3193	256(100%),M+H); 204(29%);188 (21%);150(7%);123 (53%)
8.4	H	-OCH <sub>3</sub>	1	H	H	H	271,3183	272(100%,M+H); 148(12%);121 (19%)

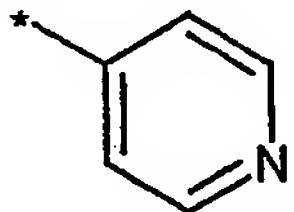
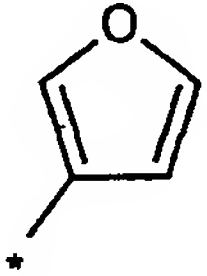
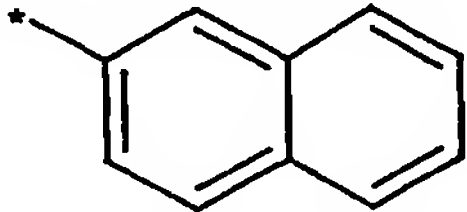
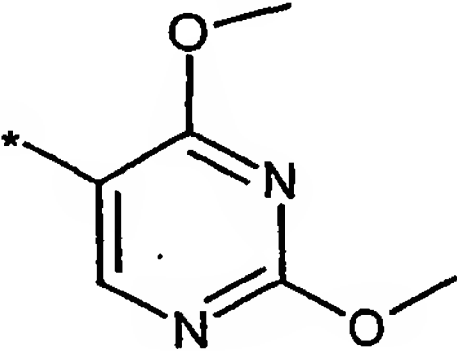
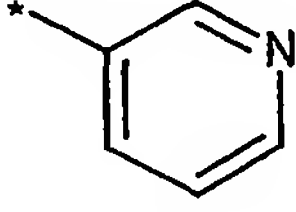
Beispiel Nr.	X	Y	n	Z	M	Q	MW	Smp. [°C] MS/ NMR
8.5	H	H	1	H	H	H	241,2925	242(100%,M+H); 150(8%);123(30%)
8.6	H	H	0	H	H	H	227,2657	228(100%,M+H); 204(6%);187(8%)
8.7	-OCH <sub>3</sub>	H	1	H	-OCH <sub>3</sub>	H	301,3441	302(100%),M+H
8.8	-CF <sub>3</sub>	H	0	H	H	H	295,2628	296(100%,M+H);20 4(22%);188(12%)
8.9	F	H	0	H	H	H	245,2558	246(100%,M+H); 204(22%);188 (12%);123(25%)
8.10	H	-OCH <sub>3</sub>	0	H	H	H	257,2915	258(100%,M+H); 204(40%);188 (15%)
8.11	H	I	1	H	H	H	367,1846	180-181



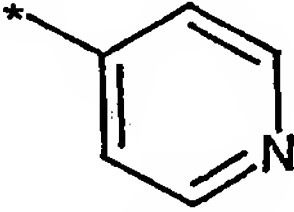
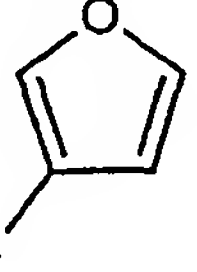
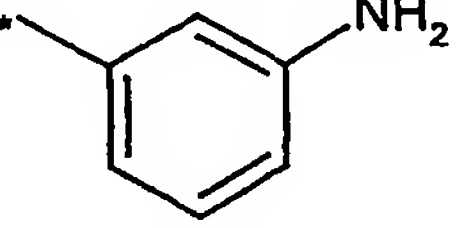
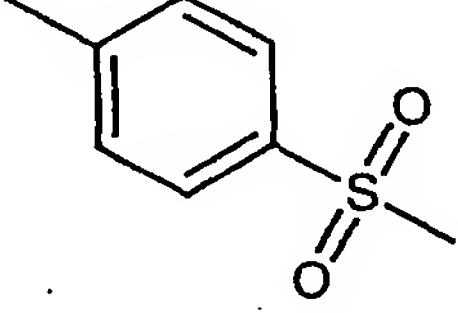
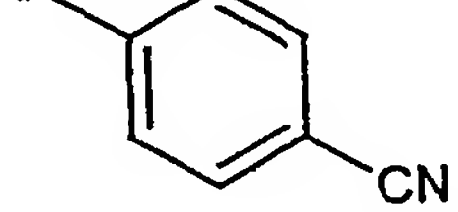
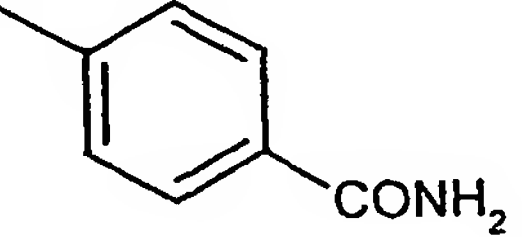
Beispiel Nr.	X	Y	n	Z	M	Q	MW	Smp. [°C] MS/ NMR
8.12		H	1	H	H	H	317,3901	180-181
8.13	Br	H	1	H	H	H	320,1886	208-209
8.14	H	Br	1	H	H	H	320,1886	164-166
8.15	H	-SCH <sub>3</sub>	1	H	H	H	287,3853	164-166
8.16	H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1	H	H	H	297,40	NMR (CDCl <sub>3</sub> ): s1.32 (9H), m2.44 (2H), t2.69 (4H), s3.70 (2H), d7.22 (2H), d 7.40 (2H), sbr 7.81 (1H)
8.17	H	Cl	1	H	H	H	275,7376	NMR (CDCl <sub>3</sub> ): m2.43 (2H), t2.68 (4H), s3.61 (2H), d7.20 (2H), d7.38 (2H), sbr 8.53 (1H)
8.18	H		0	H	H	H		200 (Zers.)
8.19	H		1	H	H	H	323,42	217-218
8.20	H		1	H	H	H	337,35	155-156
8.21	H		1	H	H	H		

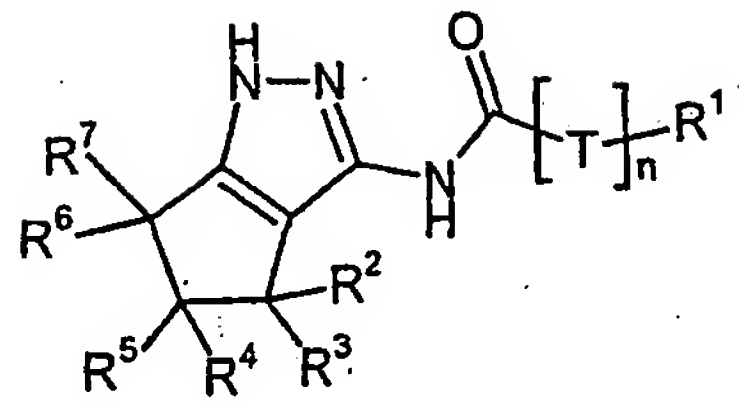
Beispiel Nr.	X	Y	n	Z	M	Q	MW	Smp. [°C] MS/ NMR
8.22	H		1	H	H	H		
8.23	H		1	H	H	H		

5

Beispiel Nr.	X	Y	n	Z	M	Q	MW	Smp. [°C] MS/ NMR
8.24	H		1	H	H	H		
8.25	H		1	H	H	H		
8.26		H	1	H	H	H		188
8.27		H	1	H	H	H		
8.28		H	1	H	H	H		

10

Beispiel Nr.	X	Y	n	Z	M	Q	MW	Smp. [°C] MS/ NMR
8.29		H	1	H	H	H		
8.30		H	1	H	H	H		
8.31		H	1	H	H	H		
8.32		H	1	H	H	H		
8.33		H	1	H	H	H	342,40	173
8.34		H	1	H	H	H	360,42	205 (Zers.)

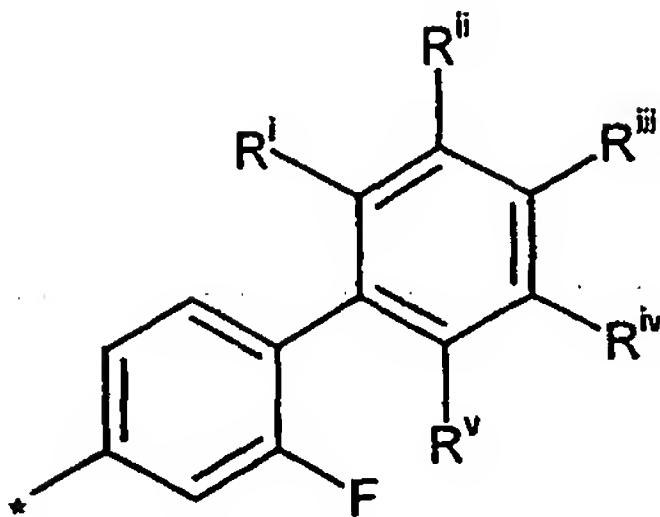


5

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> = Wasserstoff

T = -CH(CH<sub>3</sub>)-

10 R<sup>1</sup> =



15

Beispiel Nr.	N	R <sup>I</sup>	R <sup>II</sup>	R <sup>III</sup>	R <sup>IV</sup>	R <sup>V</sup>	MW	Smp. [°C] MS/NMR
9.0	1	H	H	H	H	H	349,41	218-220

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

5

### Anwendungsbeispiel 1

#### CDK2/CycE Kinase Assay

- 10 Rekombinante CDK2- und CycE-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von Dr. Dieter Marmé, Klinik für Tumorbologie Freiburg, erhalten. Histon IIIS, das als Kinase-Substrat verwendet wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft.

- 15 CDK2/CycE (50 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des Bereiches 0,01 - 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 10 µg/Meßpunkt Histon IIIS, 0,2 µCi/Meßpunkt <sup>33</sup>P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von
- 20 EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt.

- Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes <sup>33</sup>P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit
- 25 Szintillator-Streifen (MeltiLex<sup>TM</sup> A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem <sup>33</sup>P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem gamma-Strahlungsmeßgerät (Wallac) bestimmt.

## Anwendungsbeispiel 2

### Proliferationsassay

5

Kultivierte humane MCF7 Tumorzellen wurden in einer Dichte von 5000 Zellen/Meßpunkt in einer 96-well Multititerplatte in 200 µl des entsprechenden Wachstumsmediums ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellen einer Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s.u.), während das Medium der  
10 anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 µl), dem die Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01 - 30 µM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) zugesetzt waren, ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der Testsubstanzen inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit Kristallviolett  
15 bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20 µl/Meßpunkt einer 11%igen Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach dreimaligem Waschen der fixierten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3 eingestellt)  
20 gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der gefärbten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 10%igen Essigsäure-Lösung gelöst. Die Extinktion wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die prozentuale Änderung des Zellwachstums wurde durch Normalisierung der Meßwerte auf die  
25 Extinktionwerte der Nullpunktplatte (=0%) und die Extinktion der unbehandelten (0 µM) Zellen (=100%) berechnet.

30

Beispiel Nr.	CDK2/CycE IC <sub>50</sub> [μM]
1.0	7,0
1.2	<10,0
1.3	7,0
1.4	<10,0
1.5	<10,0
1.6	<10,0
1.7	4,3
1.8	6,5
1.9	1,0
2.0	4,0
2.1	4,0
3.1	4,0
5.1	4,0
8.1	3,0
8.2	7,6

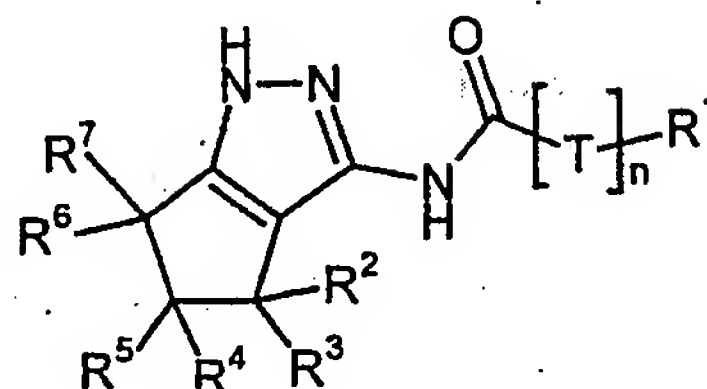


Beispiel Nr.	CDK2/CycE IC <sub>50</sub> [μM]
8.3	3,0
8.4	0,7
8.5	1,5
8.6	7,0
8.7	5,2
8.9	5,0
8.10	6,0
8.11	0,8
8.12	8,0
8.13	1,5
8.14	1,1
8.15	1,5
8.16	1,0
8.17	1,5

# Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

5



(I),

in der

10

R<sup>1</sup>

für linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-

15

Heterocycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

20

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf-oder Sechsring-Acetal mit O,O; N,O;

25

- O,S; oder S,S, welches gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, bilden,  
oder  
5 R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,  
10 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder  
15 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden, oder  
R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder  
20 mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,  
T für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-, -CH≡CH-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>- oder =CO steht und  
n für 0 - 6 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren,  
25 Isomeren und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der  
30 R<sup>1</sup> für linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,

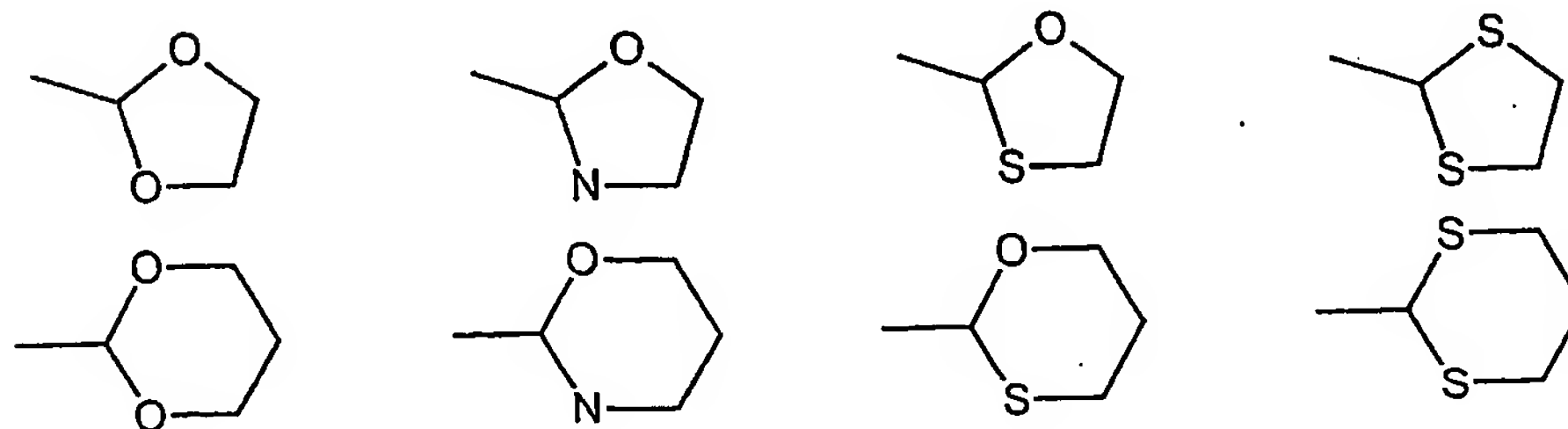
Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O) C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein kann, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, steht,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf- oder Sechsring-Acetal der Struktur



bilden,

- oder
- 5  $R^2$  und  $R^4$  gemeinsam einen  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl- oder  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe -  $NHC_{1-6}$ -Alkyl oder -N-di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann, oder
- 10  $R^3$  und  $R^5$  gemeinsam einen  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl- oder  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe -  $NHC_{1-6}$ -Alkyl oder -N-di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann, gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder
- 15 mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe -  $NHC_{1-6}$ -Alkyl oder -N-di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam einen  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkyl- oder  $C_3$ - $C_{12}$ -Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder
- 20 mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, oder mit der Gruppe -  $NHC_{1-6}$ -Alkyl oder -N-di- $C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann, oder
- 25  $R^5$  und  $R^6$  gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden,  $T$  für  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2=CH_2-$ ,  $-CH\equiv CH-$ ,  $-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-O-CH_2-$  oder  $=CO$  steht und  $n$  für 0 - 6 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.
- 30
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

R<sup>1</sup>

5

10

15

20

25

30

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>

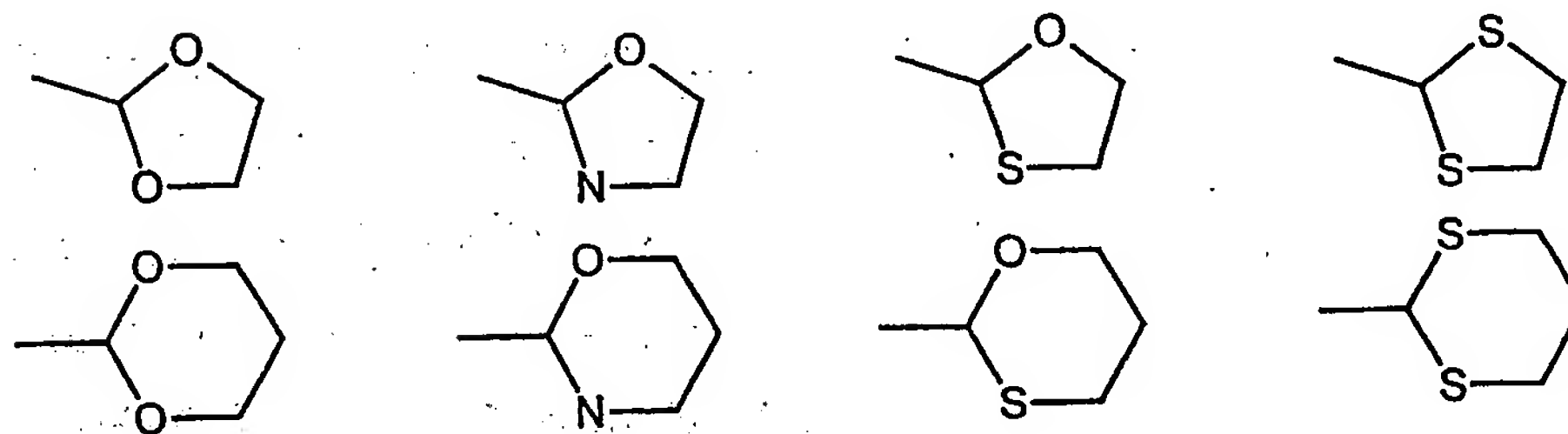
für linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O) C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein kann, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O) C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, steht,

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder



verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy,  
 oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl  
 substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine  
 Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein  
 zyklisches Fünf- oder Sechsring-Acetal der Struktur



bilden,

oder

R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup>

gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-  
 Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder  
 mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  
 Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -  
 NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,  
 oder

R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup>

gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-  
 Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder  
 mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  
 Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -  
 NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear  
 oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-  
 C<sub>6</sub>-Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder  
 mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  
 Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -  
 NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,  
 oder gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-  
 Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder

mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder

5        R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>        gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden,  
       T        für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-, -CH≡CH-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-,  
       n        -CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>- oder =CO steht und  
       für 0 - 6 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren,  
       Isomeren und Salze.

10

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

15

R<sup>1</sup>

für linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio oder Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclodecyl, Norbornyl, Adamantanyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl, Oxiranyl, Oxethanyl, Aziridinyl, Azetidiny, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Dioxolanyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Dioxanyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Dithianyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Trithianyl, Chinuclidinyl, Pyrrolinyl, Imidazolinyl, Pyrazolinyl, Pyranyl, Thiinyl, Dihydroazetyl, Cyclopropenyl, Cyclopentadienyl, Phenyl, Tropy, Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Biphenyl, Azulenyl, Fluorenyl, Anthracenyl, Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Oxepinyl, Azocinyl, Indolizinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl,

20

25

30

5 Benzimidazolyl, Purinyl, Chinoliny, Isochinoliny,  
Cinnoliny, Phthalazinyl, Chinazoliny, Chinoxaliny,  
Naphthyridiny, Pteridiny, Carbazolyl, Acridiny,  
Phenazinyl, Phenothiaziny, 1,3-Benzodioxol-5-yl,  
Phenoxazinyl oder Xanthenyl steht, welches  
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-  
Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-  
10 Alkylsulfany, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, oder  
mit der Gruppe -C(O) C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-  
C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -CON-di-  
C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem  
weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein  
15 kann, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach,  
gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino,  
C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C<sub>1-6</sub>-  
Alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfany, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>-  
Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O) C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -  
20 NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>-  
Alkyl oder -CON-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,  
steht,

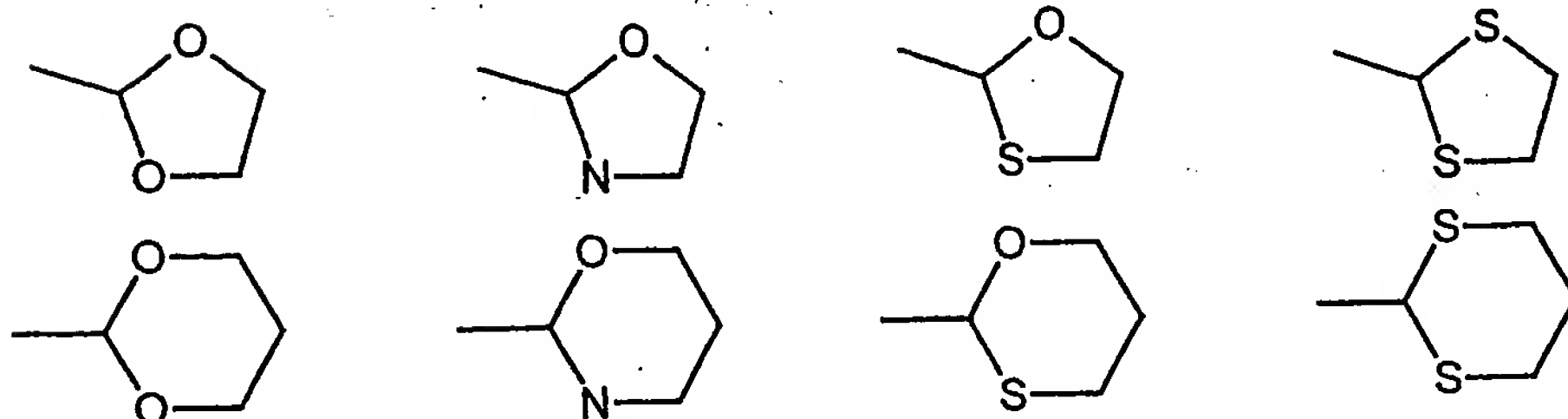
R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>

25 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear  
oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen, welches  
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy,  
oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl  
substituiert sein kann,

30 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,  
Halogen, linear oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy stehen,  
welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf-oder Sechsring-Acetal der Struktur



bilden,

oder

R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup>

gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,

Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder

R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup>

gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,

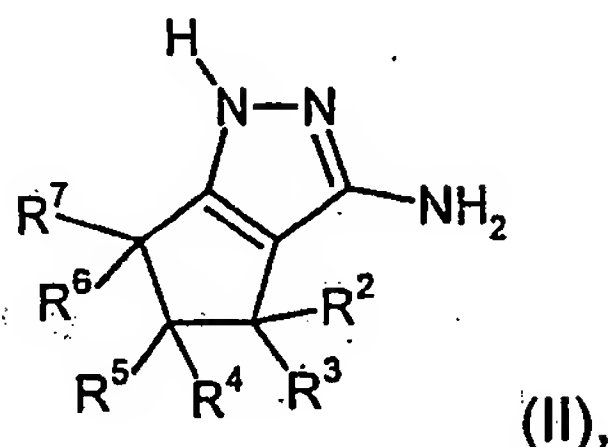
Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>

oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam einen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder

- mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,  
Halogen, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, oder mit der Gruppe -  
NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder -N-di-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,  
oder  
5 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden,  
T für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-, -CH≡CH-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-,  
-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>- oder =CO steht und  
n für 0 - 6 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren,  
Isomeren und Salze.
- 10
5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in  
der  
R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Phenyl, Biphenyl, Thienyl,  
15 Cyclopropyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Naphthyl, 1,3-  
Benzodioxol-5-yl oder Isoxazolyl steht, welches  
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder  
verschieden mit Halogen, Amino, Cyano, C<sub>1-6</sub>-  
Alkyl-sulfonyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-  
20 Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, oder mit der Gruppe -  
C(O) C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, oder  
welches mit Phenyl, Thienyl, Naphthyl, Pyridyl,  
Furanyl oder Pyrimidinyl substituiert sein kann,  
welches gegebenenfalls selbst ein- oder  
25 mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Amino, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl, Cyano  
oder mit der Gruppe -C(O)NH<sub>2</sub> substituiert sein  
kann,  
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen,  
30 T für die Gruppe -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- oder  
-CH<sub>2</sub>-O- steht und  
n für 0 - 2 steht, bedeuten, sowie deren  
Tautomeren, Isomeren und Salze.

## 6. Verbindungen der allgemeinen Formel II,



in der  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in der allgemeinen Formel I  
angegebenen Bedeutungen haben, als Zwischenprodukte zur Herstellung  
der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

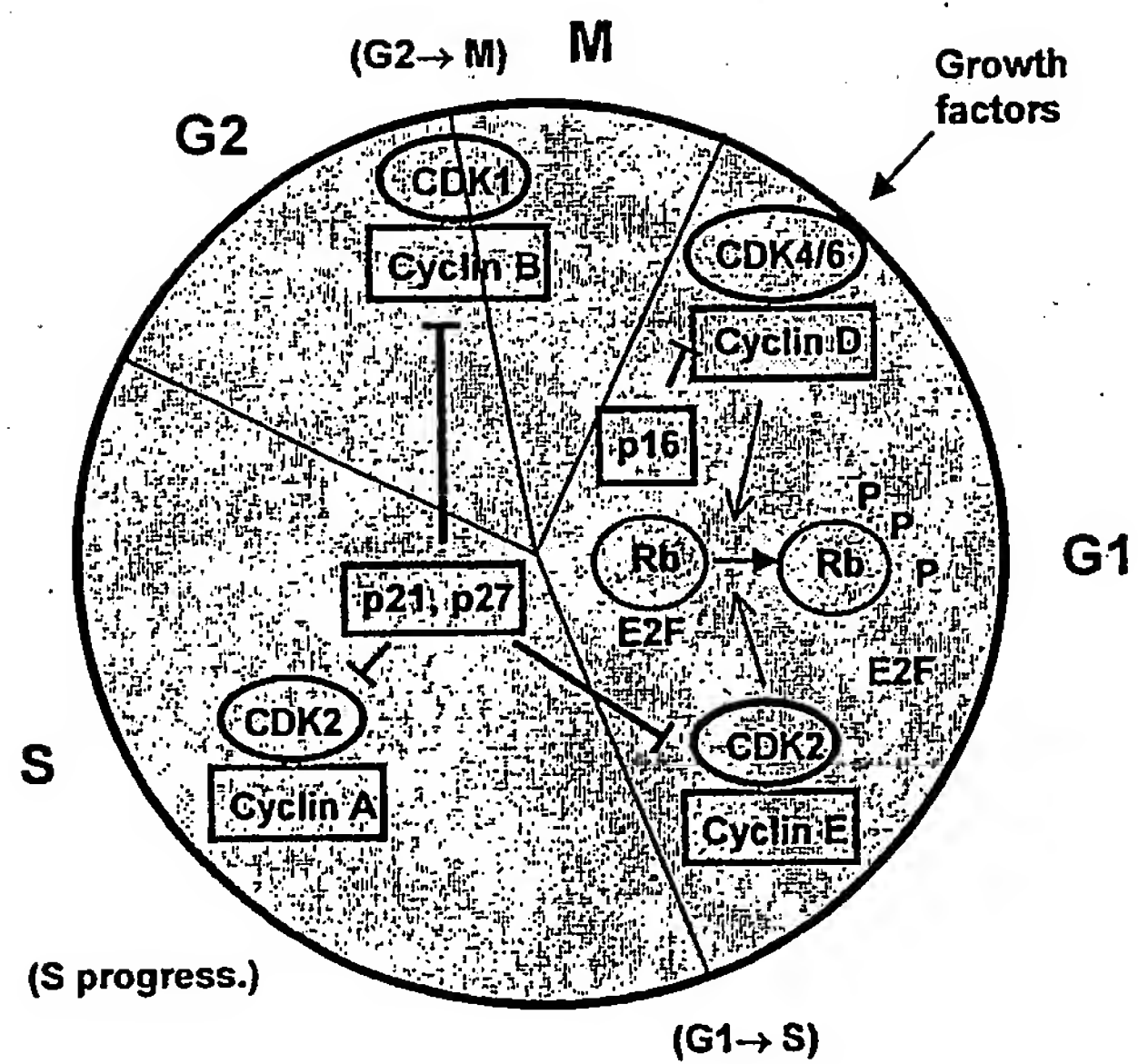
7. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den  
Ansprüchen 1 bis 5, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung  
von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter  
Alopezie und Mukositis, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen  
Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronisch und akut  
neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß unter Krebs  
solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis,  
Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen  
Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen  
Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen,  
unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch  
neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotropisch  
laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und  
Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen  
Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen  
Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C und HIV Erkrankungen  
zu verstehen sind.

9. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.
- 5 10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiöse Erkrankungen, nephrologische Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen und virale Infektionen.
- 10 11. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 und Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 9 und 10 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.
12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, als Inhibitoren der cyclin-abhängigen Kinasen.
- 15 13. Verwendung gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Kinase CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 oder CDK9 ist.
- 20 14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, als Inhibitoren der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 $\beta$ ).
- 25 15. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.



5



10

Fig. 1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/10346

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/54 A61K31/416 A61P35/00 C07D409/12 C07D405/12  
C07D401/12 C07D413/12 C07D403/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 218 418 B1 (TRAQUANDI GABRIELLA ET AL) 17 April 2001 (2001-04-17) the whole document	1-15
A	US 6 291 504 B1 (CARINI DAVID J ET AL) 18 September 2001 (2001-09-18) the whole document	1-15



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 December 2002

Date of mailing of the international search report

03/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grassi, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/10346

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 6218418	B1	17-04-2001	AU	4971400 A	13-03-2001
			BG	6480 A	30-09-2002
			BR	0013143 A	11-06-2002
			CN	1373662 T	09-10-2002
			EP	1202733 A1	08-05-2002
			NO	20020684 A	03-04-2002
			WO	0112189 A1	22-02-2001
<hr/>					
US 6291504	B1	18-09-2001	WO	0234721 A1	02-05-2002
			AU	1216801 A	06-05-2002
<hr/>					

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/10346

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D231/54 A61K31/416 A61P35/00 C07D409/12 C07D405/12  
C07D401/12 C07D413/12 C07D403/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 6 218 418 B1 (TRAQUANDI GABRIELLA ET AL) 17. April 2001 (2001-04-17) das ganze Dokument	1-15
A	US 6 291 504 B1 (CARINI DAVID J ET AL) 18. September 2001 (2001-09-18) das ganze Dokument	1-15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

## \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Dezember 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/01/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Grassi, D

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/10346

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6218418	B1	17-04-2001	
		AU 4971400 A	13-03-2001
		BG 6480 A	30-09-2002
		BR 0013143 A	11-06-2002
		CN 1373662 T	09-10-2002
		EP 1202733 A1	08-05-2002
		NO 20020684 A	03-04-2002
		WO 0112189 A1	22-02-2001
US 6291504	B1	18-09-2001	
		WO 0234721 A1	02-05-2002
		AU 1216801 A	06-05-2002